



(12) 发明专利申请

(10) 申请公布号 CN 104717972 A

(43) 申请公布日 2015. 06. 17

(21) 申请号 201380054130. 7

(51) Int. Cl.

(22) 申请日 2013. 10. 16

A61K 38/26(2006. 01)

(30) 优先权数据

A61K 9/00(2006. 01)

12188872. 1 2012. 10. 17 EP

61/715416 2012. 10. 18 US

(85) PCT国际申请进入国家阶段日

2015. 04. 16

(86) PCT国际申请的申请数据

PCT/EP2013/071618 2013. 10. 16

(87) PCT国际申请的公布数据

W02014/060472 EN 2014. 04. 24

(71) 申请人 诺和诺德 A/S (股份有限公司)

地址 丹麦鲍斯韦

(72) 发明人 S. 布杰雷加亚尔德 F. 菲格

F. 胡巴勒克 S. 布克勒伊

(74) 专利代理机构 中国专利代理(香港)有限公

司 72001

代理人 李慧惠 黄希贵

权利要求书2页 说明书31页

序列表1页 附图4页

(54) 发明名称

用于口服肽递送的脂肪酸酰化氨基酸

(57) 摘要

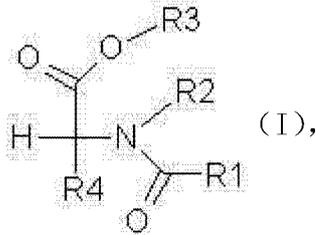
本发明涉及包含 GLP-1 肽和脂肪酸酰化氨基酸的口服药物组合物及其用途。

1. 一种药物组合物,其包含 i) GLP-1 肽和 ii) 至少一种脂肪酸氨基酸(FA-aa)或所述 FA-aa 的盐,其中所述 FA-aa 包含在游离氨基处由脂肪酸酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸包含由 5 - 19 个碳原子组成的烷基。

2. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述组合物是口服药物组合物。

3. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述

a. FA-aa 具有通式 I :



其中

R1 是由 5 - 19 个碳原子组成的烷基 ;

R2 是 H (即氢)、CH₃ (即甲基),或经由 (CH₂)₃基团共价连接至 R4 ;

R3 是 H 或不存在 ;和

R4 是氨基酸侧链,或经由 (CH₂)₃基团共价连接至 R2。

4. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中 R1 是由 7 - 17 个碳原子,例如 9-15 个碳原子或 11-13 个碳原子,或例如 9、11 或 13 个碳原子组成的烷基。

5. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中 R4 是选自非阳离子氨基酸侧链、非极性疏水性氨基酸侧链、极性不带电荷氨基酸侧链或极性酸性氨基酸侧链的氨基酸侧链。

6. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 包含选自非阳离子氨基酸残基、非极性疏水性氨基酸残基、极性不带电荷氨基酸残基或极性酸性氨基酸残基的氨基酸残基。

7. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 为其游离酸或其盐例如钠盐的形式。

8. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,

a. 其中所述 FA-aa 的氨基酸残基选自肌氨酸残基、谷氨酸残基和亮氨酸残基 ;或

b. 其中所述 FA-aa 的氨基酸残基是选自下述的氨基酸的氨基酸残基 :丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)、肌氨酸、甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)、和谷氨酰胺(Gln)、天冬氨酸(Asp)、和谷氨酸(Glu)。

9. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 是 N- 癸基亮氨酸、N- 十二烷酰基肌氨酸或 N- 肉豆蔻酰基谷氨酰胺、或其盐。

10. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽是与人 GLP-1(7-37)相比较,包含小于 10 个取代、缺失或插入的 GLP-1 类似物或其衍生物 ;并且其中所述 GLP-1 肽任选是酰化的 GLP-1 肽,例如司美鲁肽。

11. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂。

12. 根据前述权利要求中任一项的药物组合物,其中所述组合物为固体、液体或半固体的形式。

13. 如前述权利要求中任一项定义的药物组合物,其用作药物。

14. 如前述权利要求中任一项定义的药物组合物,其用于治疗 and / 或预防糖尿病。

15. 如前述权利要求中任一项定义的药物组合物用于增加 GLP-1 肽的口服生物利用率的用途。

用于口服肽递送的脂肪酸酰化氨基酸

[0001] 本发明涉及包含 GLP-1 肽和脂肪酸酰化氨基酸(FA-aa) 的组合物及其用途, 包括其在医学中的用途。

[0002] 背景

目前的 GLP-1 疗法基于侵入性和不方便的肠胃外施用。口服施用途径是非侵入性的, 并且具有减少与药物施用相关的患者不适且增加药物依从性的极大潜力。然而, 存在几个障碍; 例如胃肠(GI) 道中的酶促降解、药物流出泵、来自肠粘膜的不足和可变的吸收、以及在肝中的首过代谢。迄今为止用于 GLP-1 肽的口服递送的产品仍未上市。口服施用途径是复杂的, 并且需要建立适合于治疗患者具有 GLP-1 的有效生物利用率的组合物。

[0003] 概述

在一些实施方案中, 本发明涉及包含 GLP-1 肽和在游离氨基处由脂肪酸酰化的至少一种氨基酸的口服药物组合物, 所述脂肪酸包含由 5 - 19 个碳原子组成的烷基。

[0004] 在一些实施方案中, 本发明涉及用作药物的如本文定义的组合物。在一些实施方案中, 本发明涉及用于治疗 and / 或预防糖尿病的如本文定义的组合物。

[0005] 在一些实施方案中, 本发明涉及如本文定义的组合物用于增加 GLP-1 肽的口服生物利用率的用途。在一些实施方案中, 本发明涉及用于增加 GLP-1 肽的口服生物利用率的方法, 其包括给个体口服施用如本文定义的组合物。

[0006] 附图简述

图 1 显示在大鼠中在 1000 nmo1/ml 司美鲁肽和下述之一的 100 μ l 含水制剂的肠注射后司美鲁肽的血浆暴露: 55 mg/ml N- 癸酰基 L- 亮氨酸钠(正方形)、55 mg/ml N- 椰油酰基 L- 谷氨酸钠(菱形)或 55 mg/ml N- 椰油酰基甘氨酸盐(三角形); 结果显示为平均值 \pm SEM, n=6。

[0007] 图 2 显示在大鼠中在 1000 nmo1/ml 司美鲁肽和下述之一的 100 μ l 含水制剂注射的肠注射后司美鲁肽的血浆暴露: 55 mg/ml N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸钠(正方形)或 55 mg/ml N- 十二烷酰基 L- 谷氨酸钠(三角形); 结果显示为平均值 \pm SEM, n=6。

[0008] 图 3 显示在大鼠中在 1000 nmo1/ml 司美鲁肽和 55 mg/ml N- 十二烷酰基 L- 肌氨酸钠(正方形)的 100 μ l 含水制剂的肠注射后司美鲁肽的血浆暴露; 结果显示为平均值 \pm SEM, n=6。

[0009] 图 4 显示在含有 23 mg N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸钠和 100 nmo1 司美鲁肽的固体剂型施用后司美鲁肽的血浆暴露; 结果显示为平均值 \pm SEM, n=8。

[0010] 描述

本发明涉及包含 GLP-1 肽和脂肪酸酰化氨基酸(FA-aa) 的药物组合物。惊讶地发现本发明的 FA-aa 是适合于 GLP-1 肽的口服施用的渗透增强剂。在一些实施方案中, 在本文中使用时, 术语“渗透增强剂”指促进 GLP-1 肽跨越胃肠道的吸收的化合物。在一些实施方案中, 本发明的 FA-aa 适合于增加 GLP-1 肽的生物利用率和 / 或吸收。FA-aa 是基于氨基酸的表面活性剂, 并且因此是具有低毒性的温和且生物可降解的表面活性剂。在一些实施方案中, 术语“表面活性剂”指可以在表面和界面处吸附的任何物质特别是去污剂, 所述界面例

如但不限于液体与空气、液体与液体、液体与容器或液体与任何固体。在一些实施方案中，表面活性剂在其亲水基团中不含带电荷的基团。在一些实施方案中，惊讶地发现本发明的脂肪酸 N- 酰化氨基酸增加口服施用后的 GLP-1 肽吸收至比本领域已知的常用渗透增强剂更高的程度。

[0011] 由于其低毒性和对 GLP-1 肽的口服生物利用率的增加作用，根据本发明的 FA-aa 是口服药物组合物中有价值的成分。如本文使用的，术语“口服生物利用率”指相对于在所述药物的静脉内施用后在体循环中所施用的药物和 / 或其活性部分的量，在口服施用后在体循环中所施用的药物和 / 或其活性部分的量（估计为血浆浓度相对于时间曲线下面积）。

[0012] 在一些实施方案中，本发明涉及如本文定义的药物组合物用于增加 GLP-1 肽的口服生物利用率的用途。

[0013] 在一些实施方案中，本发明涉及用于增加 GLP-1 肽的生物利用率的方法，其包括口服施用如本文定义的药物组合物。

[0014] 在一些实施方案中，本发明涉及用于增加 GLP-1 肽的生物利用率的方法，其包括给个体施用在 GLP-1 肽的药物组合物中包括 FA-aa 的步骤。

[0015] 在一些实施方案中，本发明涉及用于增加 GLP-1 肽的血浆浓度的方法，其包括使个体的胃肠道暴露于包含 GLP-1 肽和 FA-aa 的药物组合物的步骤，导致所述个体中所述 GLP-1 肽的血浆浓度增加。在一些实施方案中，所述暴露通过所述药物组合物的口服施用来实现。

[0016] 在一些实施方案中，本发明涉及用于增加 GLP-1 肽的摄取的方法，其包括下述步骤：使个体的胃肠道暴露于 GLP-1 肽和至少一种 FA-aa，由此与不包括至少一种 FA-aa 的暴露相比较，所述个体中的所述 GLP-1 肽的血浆浓度增加。

[0017] 在一些实施方案中，本发明涉及用于增加 GLP-1 肽跨越胃肠道的上皮细胞层的摄取的方法，其包括给个体施用包含 GLP-1 肽和至少一种 FA-aa 的药物组合物的步骤，由此与所述 GLP-1 肽组合物不包括至少一种 FA-aa 时获得的所述 GLP-1 肽的摄取相比较，获得所述 GLP-1 肽的增加摄取。

[0018] 脂肪酸酰化氨基酸

本发明涉及包含 i) GLP-1 肽和 ii) 至少一种脂肪酸氨基酸 (FA-aa) 或所述 FA-aa 的盐的药物组合物。在一些实施方案中，药物组合物是口服药物组合物。在一些实施方案中，药物组合物包含 GLP-1 肽和在游离氨基处由脂肪酸酰化的至少一种氨基酸，所述氨基酸在本文中被称为脂肪酸酰化氨基酸 (FA-aa)。在一些实施方案中，本发明涉及包含 GLP-1 肽和在其 α -氨基处由脂肪酸酰化的至少一种氨基酸的药物组合物。在一些实施方案中，如本文使用的，术语“氨基酸”指含有胺和羧基官能团的任何分子。

[0019] 在一些实施方案中，FA-aa 包含非阳离子氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中，FA-aa 可以由通式 A-X 表示，其中 A 是非阳离子氨基酸的氨基酸残基，并且 X 是通过酰化与 A 的 α -氨基连接的脂肪酸。在一些实施方案中，术语“非阳离子氨基酸”指选自非极性疏水性氨基酸、极性不带电荷氨基酸和极性酸性氨基酸的氨基酸。在一些实施方案中，如本文使用的，术语“非阳离子氨基酸”指选自丙氨酸 (Ala)、缬氨酸 (Val)、亮氨酸 (Leu)、异亮氨酸 (Ile)、苯丙氨酸 (Phe)、色氨酸 (Trp)、甲硫氨酸 (Met)、脯氨酸 (Pro)、肌氨酸、甘氨酸 (Gly)、丝氨酸 (Ser)、苏氨酸 (Thr)、半胱氨酸 (Cys)、酪氨酸 (Tyr)、天冬酰胺 (Asn) 和谷

氨酰胺(Gln)、天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)的氨基酸。

[0020] 在一些实施方案中,FA-aa 包含非极性疏水性氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是非极性疏水性氨基酸的氨基酸残基,并且 X 是通过酰化与 A 的 α -氨基连接的脂肪酸。在一些实施方案中,如本文使用的,术语“非极性疏水性氨基酸”指由本领域技术人员使用的氨基酸的分类。在一些实施方案中,术语“非极性疏水性氨基酸”指选自丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)和肌氨酸的氨基酸。

[0021] 在一些实施方案中,FA-aa 包含极性不带电荷氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是极性不带电荷氨基酸的氨基酸残基,并且 X 是通过酰化与 A 的 α -氨基连接的脂肪酸。在一些实施方案中,如本文使用的,术语“极性不带电荷氨基酸”指由本领域技术人员使用的氨基酸的分类。在一些实施方案中,术语“极性不带电荷氨基酸”指选自甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)和谷氨酰胺(Gln)的氨基酸。

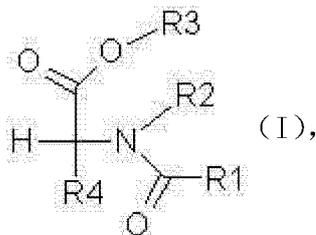
[0022] 在一些实施方案中,FA-aa 包含极性酸性氨基酸的氨基酸残基。在一些实施方案中,FA-aa 可以由通式 A-X 表示,其中 A 是极性酸性氨基酸的氨基酸残基,并且 X 是通过酰化与 A 的 α -氨基连接的脂肪酸。在一些实施方案中,如本文使用的,术语“极性酸性氨基酸”指由本领域技术人员使用的氨基酸的分类。在一些实施方案中,术语“极性酸性氨基酸”指选自天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)的氨基酸。

[0023] 在一些实施方案中,FA-aa 的氨基酸残基包含不由遗传编码所编码的氨基酸的氨基酸残基。通过酰化的氨基酸修饰可以容易地使用本领域已知的酰化试剂来进行,所述酰化试剂与氨基酸的游离 α -氨基反应。

[0024] 在一些实施方案中,本文的氨基酸或氨基酸残基为 L 形式,除非另有说明。

[0025] 在一些实施方案中,氨基酸残基为游离酸形式和 / 或其盐,例如其钠(Na^+)盐。

[0026] FA-aa 可以由通式 I 表示:

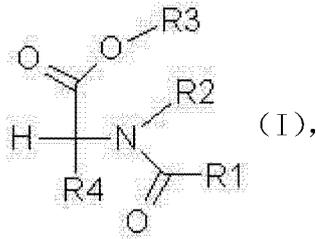


其中 R1 是包含 5 - 19 个碳原子的烷基;R2 是 H (即氢)、 CH_3 (即甲基)或经由 $(\text{CH}_2)_3$ 基团共价连接至 R4;R3 是 H 或不存在;并且 R4 是氨基酸侧链或经由 $(\text{CH}_2)_3$ 基团共价连接至 R2;或其盐。

[0027] 本发明的 FA-aa 经由包含由 5 - 19 个碳原子组成的烷基的脂肪酸酰化。在一些实施方案中,烷基由 7 - 17 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 9-15 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 11-13 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 9 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 11 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 13 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 15 个碳原子组成。在一些实施方案中,烷基由 17 个碳原子组成。

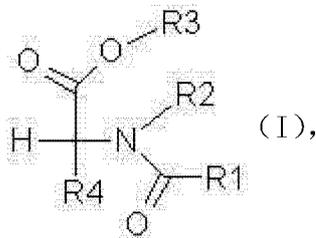
[0028] 如本文使用的本发明 FA-aa 的命名法首先指示脂肪酸酰化基团,例如 $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{10}\text{C}$

(O)- 的十二烷酰基,随后为在其 α -氨基上被酰化的氨基酸例如 L-丙氨酸。例如,命名为“N-十二烷酰基-L-丙氨酸”的 FA-aa 与通式 I 的 FA-aa 相同



其中 R1 是由 11 个碳原子组成的烷基, R2 是 H, R3 是 H, R4 是丙氨酸的氨基酸侧链,并且因此 CH₃ (即甲基) 和丙氨酸的构型是 L。

[0029] 在其中 FA-aa 例如与碱金属形成盐的情况下,命名以指示形成盐的碱金属例如钠开始,随后为脂肪酸酰化基团并且以在其 α -氨基上被酰化的氨基酸结束。例如,命名为“N-十二烷酰基丙氨酸钠 (sodium N-dodecanoyl alaninate)”的 FA-aa 与通式 I 的 FA-aa 相同



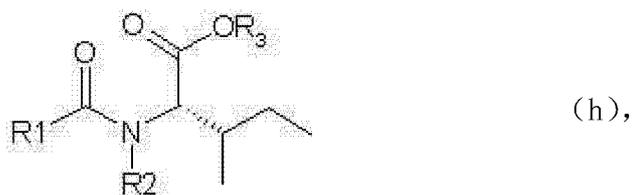
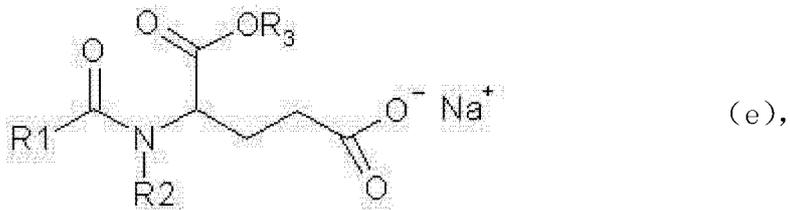
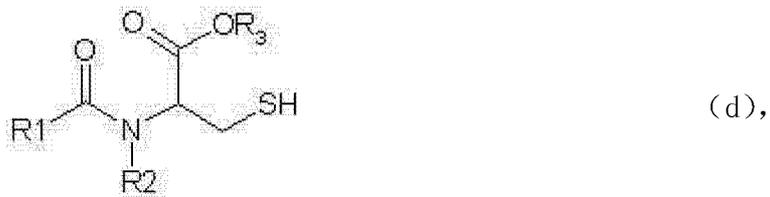
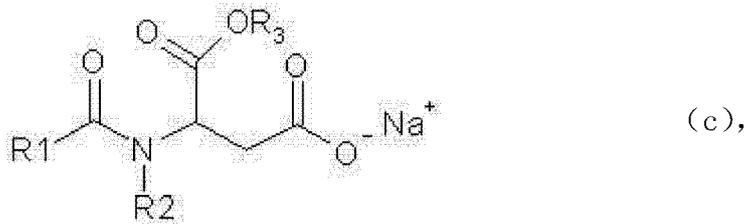
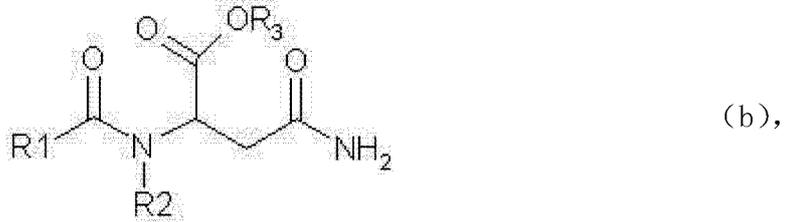
其中 R1 是由 11 个碳原子组成的烷基, R2 是 H, R3 不存在, R4 是丙氨酸的氨基酸侧链,并且因此 CH₃ (即甲基) 和钠与所述 FA-aa 形成盐。

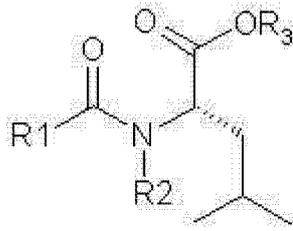
[0030] 在一些实施方案中, FA-aa 在肠 pH 值下,特别是在 pH 5.5 - 8.0 范围内,例如在 pH 6.5 - 7.0 范围内可溶。在一些实施方案中, FA-aa 在低于 pH 9.0 下可溶。

[0031] 在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 5mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 10mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 20mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 30mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 40mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 50mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 60mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 70mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 80mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 90mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 具有至少 100mg/mL 的溶解度。在一些实施方案中, FA-aa 的溶解度在 37°C 下以高于或低于 FA-aa 的 pKa 1 单位的 pH 值的水溶液中进行测定。在一些实施方案中, FA-aa 的溶解度在 37°C 下以 pH 8 的水溶液中进行测定。在一些实施方案中, FA-aa 的溶解度在 37°C 下以高于或低于 FA-aa 的 pI 1 单位的水溶液中进行测定。在一些实施方案中, FA-aa 的溶解度在 37°C 下以高于或低于 FA-aa 的 pI 1 单位的水溶液中进行测定,其中所述 FA-aa 两个或更多个可离子化基团具有相反电荷。在一些实施方案中, FA-aa 的溶解度在 37°C 下在含水 50 mM 磷酸钠缓冲液, pH 8 中进行测定。

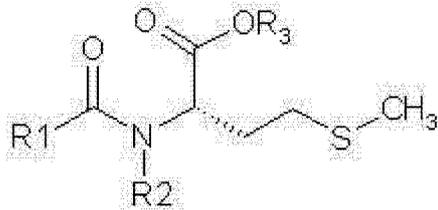
[0032] 在一些实施方案中, FA-aa 选自式 (a)、(b)、(c)、(d)、(e)、(f)、(g)、(h)、(i)、(j)、(k)、(l)、(m)、(n)、(o)、(p)、(q) 和 (r), 其中 R1 是包含 5 - 19 个碳原子的烷基, R2 是 H

(即氢) 或 CH_3 (即甲基), 并且 R_3 是 H ; 或其盐或游离酸形式。

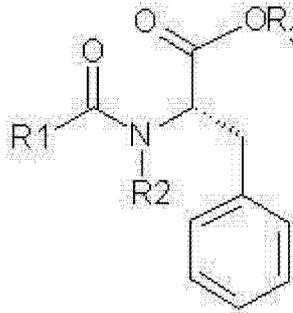




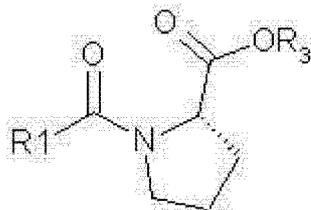
(i),



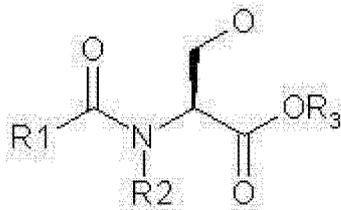
(j),



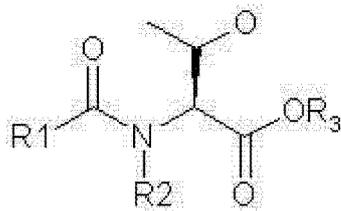
(k),



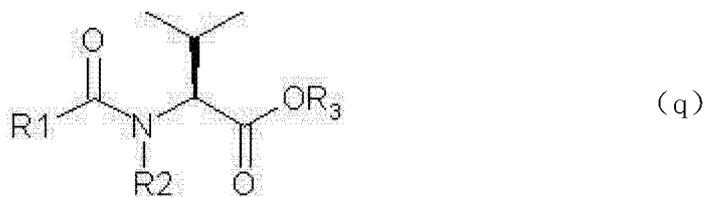
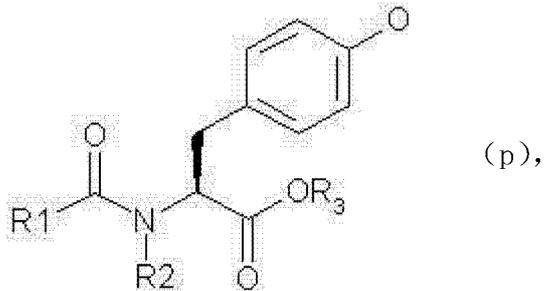
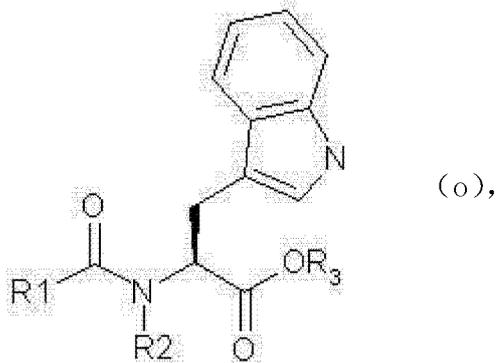
(l),



(m),



(n),



[0033] 在一些实施方案中, FA-aa 选自 N- 十二烷酰基丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丙氨酸、N- 十二烷酰基异亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 异亮氨酸、N- 十二烷酰基亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 亮氨酸、N- 十二烷酰基甲硫氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甲硫氨酸、N- 十二烷酰基苯丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苯丙氨酸、N- 十二烷酰基脯氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 脯氨酸、N- 十二烷酰基色氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 色氨酸、N- 十二烷酰基缬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 缬氨酸、N- 十二烷酰基肌氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 肌氨酸、N- 十二烷酰基肌氨酸钠、N- 油酰基肌氨酸钠和 N- 癸基 -L- 亮氨酸钠。

[0034] 在一些实施方案中, FA-aa 选自 N- 癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、N- 癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、N- 癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、N- 癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、N- 癸基亮氨酸钠。在一些实施方案中, FA-aa 选自 N- 癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、N- 癸酰基异亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 异亮氨酸、N- 癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、N- 癸酰基甲硫氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甲硫氨酸、N- 癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、N- 癸酰基脯氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 脯氨酸、N- 癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、N- 癸酰基色氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 色氨酸、N- 癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、N- 癸酰基肌氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 肌氨酸。

[0035] 在一些实施方案中, FA-aa 可以选自 N- 十二烷酰基丙氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 丙氨酸、N- 十二烷酰基亮氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 亮氨酸、N- 十二烷酰基苯丙氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 苯丙氨酸、N- 十二烷酰基缬氨酸钠和 N- 十二烷酰基-L- 缬氨酸。

[0036] 在一些实施方案中, FA-aa 可以选自 N- 十二烷酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬酰胺、N- 十二烷酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬氨酸、N- 十二烷酰基半胱氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 半胱氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 谷氨酰胺、N- 十二烷酰基甘氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 甘氨酸、N- 十二烷酰基丝氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 丝氨酸、N- 十二烷酰基苏氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 苏氨酸、N- 十二烷酰基酪氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 酪氨酸、N- 癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基-L- 天冬酰胺、N- 癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基-L- 天冬氨酸、N- 癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基-L- 半胱氨酸、N- 癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基-L- 谷氨酰胺、N- 癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基-L- 甘氨酸、N- 癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基-L- 丝氨酸、N- 癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基-L- 苏氨酸、N- 癸酰基酪氨酸钠和 N- 癸酰基-L- 酪氨酸、N- 十二烷酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬酰胺、N- 十二烷酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬氨酸、N- 十二烷酰基半胱氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 半胱氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 谷氨酰胺、N- 十二烷酰基甘氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 甘氨酸、N- 十二烷酰基丝氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 丝氨酸、N- 十二烷酰基苏氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 苏氨酸、N- 十二烷酰基酪氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 酪氨酸、N- 癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基-L- 天冬酰胺、N- 癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基-L- 天冬氨酸、N- 癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基-L- 半胱氨酸、N- 癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基-L- 谷氨酰胺、N- 癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基-L- 甘氨酸、N- 癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基-L- 丝氨酸、N- 癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基-L- 苏氨酸、N- 癸酰基酪氨酸钠、N- 癸酰基-L- 酪氨酸。

[0037] 在一些实施方案中, FA-aa 可以选自 N- 十二烷酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬酰胺、N- 十二烷酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 谷氨酸、N- 癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基-L- 天冬酰胺、N- 癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基-L- 天冬氨酸、N- 癸酰基谷氨酸钠和 N- 癸酰基-L- 谷氨酸。

[0038] 在一些实施方案中, FA-aa 可以选自 Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (十二烷酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠) 和 N- 椰油酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬酰胺、N- 十二烷酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 谷氨酸、N- 癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基-L- 天冬酰胺、N- 癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基-L- 天冬氨酸、N- 癸酰基谷氨酸钠和 N- 癸酰基-L- 谷氨酸。

[0039] 在一些实施方案中, FA-aa 可以选自 Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠))、Amisoft LS-11 (十二烷酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠) 和 N- 椰油酰基谷氨酸钠。

[0040] 在一些实施方案中, FA-aa 可以选自 N- 十二烷酰基天冬酰胺钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬酰胺、N- 十二烷酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 天冬氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基-L- 谷氨酸、N- 癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基-L- 天冬酰胺、N- 癸

酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、N-癸酰基谷氨酸钠和N-癸酰基-L-谷氨酸。

[0041] 在一些实施方案中，FA-aa 可以选自 Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠)、Amisoft MS-11 (N-肉豆蔻酰基谷氨酸钠)、Amisoft LS-11 (N-十二烷酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (N-椰油酰基谷氨酸钠) 和 N-椰油酰基谷氨酸钠。

[0042] 在一些实施方案中，FA-aa 可以选自 N-十二烷酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、N-十二烷酰基天冬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-天冬氨酸、N-十二烷酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酸、N-癸酰基天冬酰胺钠、N-癸酰基-L-天冬酰胺、N-癸酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、N-癸酰基谷氨酸钠和 N-癸酰基-L-谷氨酸。

[0043] 在一些实施方案中，FA-aa 可以选自 Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠)、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠)、Amisoft LS-11 (十二烷酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠) 和 N-椰油酰基谷氨酸钠。

[0044] 下述 FA-aa 是商购可得的：

商品名	化学名	供应商(按照 2011 年 4 月 14 日)
Hamposyl L-95	N-十二烷酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl O	N-油酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl C	N-椰油酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Hamposyl L-30	N-十二烷酰基肌氨酸钠	Chattem Chemicals
Amisoft HS-11 P	N-硬脂酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft LS-11	N-十二烷酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft CS-11	N-椰油酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amisoft MS-11	N-肉豆蔻酰基谷氨酸钠	Ajinomoto
Amilite GCS-11	N-椰油酰基甘氨酸钠	Ajinomoto

[0045] 在一些实施方案中,术语“脂肪酸 N-酰化氨基酸”、“脂肪酸酰化氨基酸”或“酰化氨基酸”在本文中可互换,并且指在其 α -氨基上由脂肪酸酰化的氨基酸。

[0046] 药物组合物

本发明的 FA-aa 可以是药物组合物的一部分。药物组合物可以是口服药物组合物。在

一些实施方案中,组合物包含 GLP-1 肽和至少一种 FA-aa。术语“组合物”或“药物组合物”在本文中可互换使用,并且指药物组合物。在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽和至少一种 FA-aa。在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽和两种或更多种 FA-aa (即不同的 FA-aa)。在一些实施方案中,组合物包含一种或多种商购可得的 FA-aa。

[0047] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种药学上可接受的赋形剂。如本文使用的,术语“赋形剂”泛指除一种或多种活性治疗成分外的任何组分。赋形剂可以是惰性物质,其在本身基本上不具有任何治疗和 / 或预防效应的意义上是惰性的。赋形剂可以发挥多种用途,例如作为递送试剂、吸收增强剂、媒介物、填充剂(也称为稀释剂)、粘合剂、润滑剂、助流剂、崩解剂、结晶阻滞剂、酸化剂、碱化剂、防腐剂、抗氧化剂、缓冲剂、螯合剂、络合剂、表面活性试剂、乳化剂和 / 或增溶剂、甜味剂、湿润剂、稳定剂、着色剂、调味剂和 / 或改善活性物质的施用和 / 或吸收。通过例行实验并且无需任何过度负担,本领域技术人员可以就固体口服剂型的特定所需特性而言选择上述赋形剂中的一种或多种。使用的每种赋形剂的量可以在本领域常规的范围之内改变。可以用于配制口服剂型的技术和赋形剂在 Handbook of Pharmaceutical Excipients, 第 6 版, Rowe 等人, 编辑, American Pharmaceuticals Association and the Pharmaceutical Press, publications department of the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain (2009); 和 Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 第 21 版, Gennaro, 编辑, Lippincott Williams & Wilkins (2005) 中描述。

[0048] 在一些实施方案中,组合物包含防腐剂,例如苯酚、间甲酚或苯酚和间甲酚的混合物。如本文使用的,术语“防腐剂”指加入组合物中以阻止或延迟微生物活性(生长和代谢)的化合物。

[0049] 组合物的组分可以以任何相对量存在。在一些实施方案中,组合物包含高达 90% 表面活性剂;或高达 90% 极性有机溶剂,例如聚乙二醇(PEG) 300 g/mol、PEG 400 g/mol、PEG 600 g/mol、PEG 1000 g/mol;或高达 90% 的液体组分。PEG 通过环氧乙烷的聚合进行制备,并且在 300 g/mol - 10,000,000 g/mol 的广泛分子量范围内商购可得。

[0050] 组合物可以是液体(例如含水的)、半固体或固体。在一些实施方案中,组合物为固体的形式,例如胶囊、片剂、糖锭剂、丸剂、锭剂、粉末和颗粒剂。在一些实施方案中,术语“固体”指除其他固体组合物例如片剂和多颗粒之外,还封装在软或硬胶囊技术中的液体组合物。多颗粒可以是在软或硬胶囊,或肠溶包衣的软或硬胶囊中的丸剂、微粒、纳米颗粒、液体或半固体填充的制剂。在一些实施方案中,组合物为液体或半固体形式。

[0051] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 pH 中和的 GLP-1 肽。在一些实施方案中,pH 中和的 GLP-1 肽通过溶解 GLP-1 肽且将所得到的溶液的 pH 调整至一定值进行制备,所述值高于或低于 GLP-1 肽的 pI 1 单位、可替代地 2 单位且可替代地 2.5 pH 单位,其中在所述所得到的溶液任选冷冻或喷雾干燥后,所述 pH 调整可以用不挥发酸或碱进行。

[0052] SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS

在一些实施方案中,组合物是 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 可以是固体、液体或半固体。在一些实施方案中,SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 可以视为预浓缩物,因为当 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 暴露于在轻轻搅拌的条件下(例如通过用手简单振荡短时间段例如十秒)的含水介质时,或当组合物在口服施用后暴露于胃肠液和在 GI 道中遇到的消

化道蠕动时,它们自发形成胶体结构例如乳剂、微乳剂、纳米乳剂和 / 或其他胶体系统,例如水包油乳剂、水包油微乳剂或水包油纳米乳剂、膨胀胶束、胶束溶液。“SEDDS”(自乳化药物递送系统)在本文中定义为亲水组分、表面活性剂任选助表面活性剂或液体组分和 GLP-1 肽的混合物,当暴露于在轻轻搅拌的条件下的含水介质或在 GI 道中遇到的消化道蠕动时,所述 SEDDS 自发形成水包油乳剂。“SMEDDS”(自微乳化药物递送系统)在本文中定义为亲水组分、表面活性剂任选助表面活性剂或液体组分和 GLP-1 肽的等向混合物,当暴露于在轻轻搅拌的条件下的含水介质或在 GI 道中遇到的消化道蠕动时,所述 SMEDDS 快速形成水包油微乳剂或纳米乳剂。“SNEDDS”(自纳米乳化药物递送系统)在本文中定义为亲水组分、HLB 超过 10 的至少一种表面活性剂任选助表面活性剂、任选的液体组分和 GLP-1 肽的等向混合物,当暴露于在轻轻搅拌的条件下的含水介质或在 GI 道中遇到的消化道蠕动时,所述 SNEDDS 快速形成纳米乳剂(例如如通过 PCS 测量的,直径低于 20 nm 的小滴大小)。在一些实施方案中,术语“乳剂”指轻微不透明、乳白色或不透明的胶态粗分散体,当其组分与含水介质接触时,所述胶态粗分散体自发或基本上自发形成。在一些实施方案中,乳剂含有例如固态或液态(例如液体脂质颗粒或小滴)、平均直径多于 150 nm 的同质分散的颗粒或结构域,如通过标准光散射技术例如使用 MALVERN ZETASIZER Nano ZS 测量的。在一些实施方案中,术语“微乳剂”指澄清或半透明、轻微不透明、乳白色、非不透明或基本上非不透明的胶态分散体,当其组分与含水介质接触时,所述胶态分散体自发或基本上自发形成;微乳剂是热动力学稳定的,且含有例如固态或液态(例如液体脂质颗粒或小滴)、平均直径小于 150 nm 的同质分散的颗粒或结构域,如通过标准光散射技术例如使用 MALVERN ZETASIZER Nano ZS 测量的。在一些实施方案中,当组合物与含水介质接触时,形成微乳剂,其含有平均直径小于 100 nm,例如小于 50 nm、小于 40 nm 和小于 30 nm 的同质分散的颗粒或结构域。在一些实施方案中,“结构域”指具有占优势地亲脂或亲水组成的组合物区域,并且所述结构域可以是球形的或具有其他形状例如杆状或卵形。如本文使用的,术语“纳米乳剂”指直径低于 20 nm 的粒子或小滴大小(例如如通过 PCS 测量的)的澄清或半透明、轻微不透明、乳白色、非不透明或基本上非不透明的胶态分散体,当其组分与含水介质接触时,所述胶态分散体自发或基本上自发形成。在一些实施方案中,当组合物与含水介质接触时,形成纳米乳剂,其含有平均直径小于 20 nm,例如小于 15 nm、小于 10 nm 的同质分散的颗粒或结构域。在一些实施方案中,当组合物与含水介质接触时,形成纳米乳剂,其含有平均直径小于 20 nm,例如小于 15 nm、小于 10 nm 且任选大于约 2-4 nm 的同质分散的颗粒或结构域。SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 在含水介质中例如以 1:5、1:10、1:50、1:100 或更高的稀释度稀释后自乳化。在一些实施方案中,组合物形成包含直径大小低于 100 nm 的颗粒或结构域的微乳剂或纳米乳剂。在一些实施方案中,如本文使用的,术语“结构域大小”、“颗粒大小”或“小滴大小”指重复散射单位,并且可以通过例如小角度 X 射线进行测量。在一些实施方案中,结构域大小、颗粒大小或小滴大小小于 150 nm,例如小于 100 nm 或小于 50 nm。在一些实施方案中,结构域大小、颗粒大小或小滴大小小于 20 nm,例如小于 15 nm 或小于 10nm。

[0053] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、丙二醇和至少一种非离子型表面活性剂(例如至少两种非离子型表面活性剂)。在一些实施方案中,如本文使用的,术语“非离子型表面活性剂”指可以在表面和界面处(如液体与空气、液体与液体、液体与容器或液体与任何固体)吸附,并且在其中一个或多个亲水基团(有时被称为“首

基”)中不含带电荷的基团的任何物质特别是去污剂。非离子型表面活性剂可以选自去污剂例如乙氧基化蓖麻油,聚乙二醇化(polyglycolyzed)甘油酯,乙酰化甘油单酯和脱水山梨糖醇脂肪酸酯,聚山梨醇酯例如聚山梨醇酯 20、聚山梨醇酯 40、聚山梨醇酯 60、聚山梨醇酯 80、超精制聚山梨醇酯 20、超精制聚山梨醇酯 40、超精制聚山梨醇酯 60 和超精致聚山梨醇酯 80 (其中术语“超精制”由供应商 Croda 用于其高纯度 Tween 产品),泊洛沙姆例如泊洛沙姆 188 和泊洛沙姆 407,聚氧乙烯脱水山梨糖醇脂肪酸酯,聚氧乙烯衍生物例如烷基化和烷氧基化衍生物(Tween,例如 Tween-20 或 Tween-80),嵌段共聚物例如聚环氧乙烷/聚环氧丙烷嵌段共聚物(例如 Pluronic/Tetronics、Triton X-100 和 / 或 Synperonic PE/L 44 PEL) 和乙氧基化脱水山梨糖醇链烷酸酯表面活性剂(例如 Tween-20、Tween-40、Tween-80、Brij-35),二甘油月桂酸酯,二甘油癸酸酯,二甘油辛酸酯,二甘油单辛酸酯,聚甘油月桂酸酯,聚甘油癸酸酯和聚甘油辛酸酯。

[0054] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa 和丙二醇。在一些实施方案中,组合物包含 5% - 20% 丙二醇,例如 5% (w/w) - 20% (w/w) 丙二醇。

[0055] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨醇酯 20 和助表面活性剂。在一些实施方案中,聚山梨醇酯 20 是聚山梨醇酯表面活性剂,其稳定性和相对无毒性允许其用作许多家用、科学和药理学应用中的去污剂和乳化剂;数目 20 指分子中发现的氧乙烯 - (CH₂CH₂O) - 基团的总数目。

[0056] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨醇酯 20 和聚甘油脂肪酸酯。

[0057] 在一些实施方案中,口服药物组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨醇酯 20 和助表面活性剂。

[0058] 在一些实施方案中,口服药物组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨醇酯 20 和聚甘油脂肪酸酯例如二甘油单辛酸酯。

[0059] 在一些实施方案中,组合物包含极性或半极性溶剂,例如水或丙二醇。

[0060] 在一些实施方案中,组合物是液体且包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、至少一种聚甘油脂肪酸酯、至少一种聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯(例如 Tween 20 或 Tween 85)和任选的极性或半极性溶剂(例如水或丙二醇)。在一些实施方案中,脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自 Span 10、Span 20、Span 40、Span 60 或 Span 80。在一些实施方案中,脱水山梨糖醇脂肪酸酯选自脱水山梨糖醇月桂酸酯(商业上称为 Span 20)、脱水山梨糖醇单棕榈酸酯(商业上称为 Span 40)、脱水山梨糖醇单硬脂酸酯(商业上称为 Span 60)、和脱水山梨糖醇油酸酯(商业上称为 Span 80)。

[0061] 在一些实施方案中,组合物是液体且包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、至少一种聚甘油脂肪酸酯、至少一种聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯和极性或半极性溶剂,其中所述组合物在含水介质中稀释后形成微乳剂。在一些实施方案中,聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯可以选自 Tween 20、Tween 21、Tween 40、Tween 60、Tween 65、Tween 80、Tween 81 和 Tween 85。在一些实施方案中,聚乙二醇脱水山梨糖醇脂肪酸酯是聚乙二醇脱水山梨糖醇三油酸酯(商业上称为 Tween 85)或聚乙二醇脱水山梨糖醇单月桂酸酯(商业上称为 Tween 20)。

[0062] 在一些实施方案中,组合物是液体且包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、至

少一种聚甘油脂肪酸酯、至少一种脱水山梨糖醇脂肪酸酯和任选的极性或非极性溶剂。

[0063] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨醇酯 20 和助表面活性剂。在一些实施方案中,组合物包含至少一种 FA-aa、丙二醇、聚山梨醇酯 20 和聚甘油脂肪酸酯例如二甘油单辛酸酯。聚山梨醇酯 20 是聚山梨醇酯表面活性剂,其稳定性和相对无毒性允许其用作许多家用、科学和药理学应用中的去污剂和乳化剂;数目 20 指分子中发现的氧乙烯 - (CH₂CH₂O) - 基团的总数目。

[0064] 在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、至少一种高 HLB 表面活性剂、至少一种低 HLB 助表面活性剂和极性溶剂。在一些实施方案中,低 HLB 表面活性剂具有 HLB 值 <10 和 / 或是油溶性的。如本文使用的,术语“助表面活性剂”指加入组合物中的另外表面活性剂,在所述组合物中存在第一种表面活性剂。在一些实施方案中,组合物包含至少一种 GLP-1 肽、至少一种 FA-aa、至少两种高 HLB 表面活性剂和极性溶剂。在一些实施方案中,高 HLB 表面活性剂具有 HLB 值 >10 和 / 或是水溶性的。

[0065] 含水量

在一些实施方案中,组合物包含小于 10% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 9% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 8% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 7% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 6% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 5% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 4% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 3% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 2% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含小于 1% (w/w) 水。在一些实施方案中,组合物包含 0% (w/w) 水。

[0066] 在一些实施方案中,组合物是非含水的。在一些实施方案中,术语“非含水的”指在组合物制备期间不向其中加入水的组合物。本领域技术人员已知不添加水制备的组合物可以在药物组合物的处理期间从环境中吸收少量水,所述环境例如用于封装组合物的软胶囊或硬胶囊。另外,在制备根据本发明的组合物之前,组合物中的 GLP-1 肽和 / 或一种或多种赋形剂可以具有与之结合的少量水。根据本发明的非含水组合物因此可以含有少量水。在一些实施方案中,非含水组合物包含小于 10% (w/w) 水,例如小于 5% (w/w) 水、小于 4% (w/w) 水或小于 3% (w/w) 水,或例如小于 2% (w/w) 水或小于 1% (w/w) 水。

[0067] 封装

本发明的组合物可以是封装的。组合物(例如包含 GLP-1 肽和 FA-aa 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS 组合物)可以用任何可用的软或硬胶囊技术进行封装。在一些实施方案中,用于封装根据本发明的组合物的软胶囊技术是无明胶的。在一些实施方案中,软胶囊技术是无明胶 Vegicaps® (可得自 Catalent®)。在一些实施方案中,当在本文中使用术语“肠硬或软胶囊技术”指包含具有肠特性的至少一种元素例如至少一层肠包衣的软或硬胶囊技术。

[0068] 本发明的组合物可以包含一种或多种肠包衣或经修饰释放的包衣。组合物可以包含一种或多种肠包衣或经修饰释放的包衣加上软或硬胶囊技术。肠包衣或经修饰释放的包衣可以是聚(甲基)丙烯酸酯,商业上称为 Eudragit®。在一些实施方案中,肠包衣或经修饰释放的包衣包含至少一种释放修饰聚合物,其可以用于控制 GLP-1 肽在其中释放的部位。释放修饰聚合物可以是聚甲基丙烯酸酯聚合物,例如在 Eudragit® 商品名 (Evonik Rohm

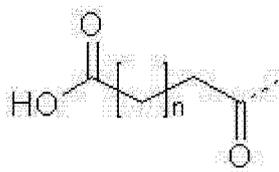
GmbH, Darmstadt, 德国) 下销售的那些, 例如 Eudragit® L30 D55、Eudragit® L100-55、Eudragit® L100、Eudragit® S100、Eudragit® S12, 5、Eudragit® FS30D、Eudragit® NE30D 及其混合物, 如例如 Eudragit® Application Guidelines, Evonik Industries, 第 11 版, 09/2009 中所述。在一些实施方案中, 如本文使用的, 术语“肠包衣”意指控制口服剂型的崩解和释放的聚合物包衣; 固体剂型的崩解和释放部位可以基于其中需要 GLP-1 肽的吸收的靶向区域的 pH 进行设计, 因此还包括耐酸的保护包衣; 该术语包括已知的肠包衣, 还包括具有肠特性的任何其他包衣, 其中所述术语“肠特性”意指控制固体口服剂型(即根据本发明的口服药物组合物)的崩解和释放的特性。在一些实施方案中, 如本文使用的, 术语“经修饰释放的包衣”指这样的包衣, 其包含专门的赋形剂(例如聚合物)或通过专门操作进行制备, 或两者, 设计为修饰一种或多种活性物质释放的速率、部位或时间。在一些实施方案中, 经修饰释放的包衣包括延长释放包衣、延迟释放包衣和脉冲式释放包衣。经修饰的释放可以通过 pH 依赖性或非 pH 依赖性聚合物包衣来实现。

[0069] 在一些实施方案中, 封装或包被的组合物(例如包含 GLP-1 肽和 FA-aa 的液体或半固体 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS) 包含小于 10% (w/w) 水。

[0070] 包衣例如肠包衣或经修饰释放的包衣可以根据本领域众所周知的方法进行制备。

[0071] GLP-1 肽

在一些实施方案中, 本发明的组合物包含 GLP-1 肽例如 GLP-1 类似物或其衍生物。在一些实施方案中, 组合物包含至少一种 GLP-1 肽。在一些实施方案中, GLP-1 肽包含亲脂侧链, 例如包含具有至少 14 个碳原子的烷基部分的 GLP-1 肽。在一些实施方案中, GLP-1 肽是酰化肽。在一些实施方案中, GLP-1 肽由脂肪酸或脂肪二酸酰化。在一些实施方案中, GLP-1 肽包括包含脂肪酸或脂肪二酸的取代基, 例如式 (X)



(X), 其中 n 是至少 13。在一些实施方案中, GLP-1 肽包含一个或

多个 8-氨基-3,6-二氧杂辛酸(OEG)。

[0072] 如本文使用的, 术语“GLP-1 肽”指完全或部分活化人 GLP-1 受体的化合物。在一些实施方案中, GLP-1 肽例如以亲和常数 (K_D) 与 GLP-1 受体结合, 或以低于 $1 \mu M$, 例如低于 100 nM 的效力 (EC_{50}) 活化受体, 如通过本领域已知的方法测量的(参见例如 W098/08871), 并且显示出促胰岛素活性, 其中促胰岛素活性可以在本领域普通技术人员已知的体内或体外测定中进行测量。例如, GLP-1 肽可以施用于血糖升高的动物(例如使用静脉内葡萄糖耐量测试 (IVGTT) 获得, 本领域技术人员能够测定用于 IVGTT 的合适葡萄糖剂量和合适葡萄糖取样方案, 例如取决于动物的物种)和随着时间过去测量的血浆胰岛素浓度。GLP-1 肽的生物活性可以在如本领域技术人员已知的测定中进行测量, 例如如 W098/08871 中所述。

[0073] 在一些实施方案中, GLP-1 肽是 GLP-1 类似物, 任选包含一个取代基。如本文提及 GLP-1 肽(下文“肽”)使用的, 术语“类似物”意指这样的肽, 其中肽的至少一个氨基酸残基已由另一个氨基酸残基取代和/或其中至少一个氨基酸残基已从肽中缺失和/或其中至少一个氨基酸残基已加入肽中和/或其中肽的至少一个氨基酸残基已进行修饰。此类氨基酸残基的添加或缺失可以在肽的 N 末端和/或肽的 C 末端处发生。在一些实施方案中, 简单

命名法用于描述 GLP-1 肽,例如 [Aib8] GLP-1 (7-37) 指示 GLP-1 (7-37) 的类似物,其中在位置 8 中天然存在的 Ala 已由 Aib 取代。在一些实施方案中,与例如 GLP-1 (7-37) 相比较, GLP-1 肽包含最多十二,例如最多 10、8 或 6 个氨基酸,其已例如通过取代、缺失、插入和 / 或修饰而改变。在一些实施方案中,与例如 GLP-1 (7-37) 相比较,类似物包含高达 10 个取代、缺失、添加和 / 或插入,例如高达 9 个取代、缺失、添加和 / 或插入,高达 8 个取代、缺失、添加和 / 或插入,高达 7 个取代、缺失、添加和 / 或插入,高达 6 个取代、缺失、添加和 / 或插入,高达 5 个取代、缺失、添加和 / 或插入,高达 4 个取代、缺失、添加和 / 或插入,高达 3 个取代、缺失、添加和 / 或插入。除非另有说明, GLP-1 仅包含 L- 氨基酸。

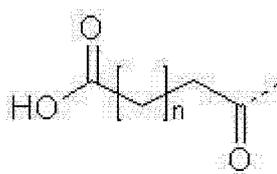
[0074] 在一些实施方案中,如本文使用的,术语“GLP-1 类似物”或“GLP-1 的类似物”指肽或化合物,其是人胰高血糖素样肽 -1 的变体(GLP-1 (7-37))。GLP-1 (7-37) 具有序列 HAEGTFTSDV SSYLEGQAAKEFIAWLVKGRG (SEQ ID No: 1)。在一些实施方案中,术语“变体”指包含一个或多个氨基酸取代、缺失、添加和 / 或插入的化合物。

[0075] 在一些实施方案中, GLP-1 肽显示出在 GLP-1(7-37) 的整个长度上与 GLP-1(7-37) 的至少 60%、65%、70%、80% 或 90% 序列同一性。作为用于测定两种类似物之间的序列同一性的方法的实例, 比对两种肽 [Aib8]GLP-1 (7-37) 和 GLP-1 (7-37)。[Aib8]GLP-1 (7-37) 相对于 GLP-1 (7-37) 的序列同一性通过比对的相同残基数目减去不同残基数目除以 GLP-1 (7-37) 中的总残基数目而给出。相应地, 在所述实例中, 序列同一性是 (31-1) / 31。

[0076] 在一些实施方案中, GLP-1 肽的 C 末端是酰胺。

[0077] 在一些实施方案中, GLP-1 肽是 GLP-1 (7-37) 或 GLP-1 (7-36) 酰胺。在一些实施方案中, GLP-1 肽是 exendin-4, 其序列是 HEGGTFITSDLSKQMEEEAVRLFIEWLKNGGPSSGAPPPS (SEQ ID No: 2)。

[0078] 在一些实施方案中, GLP-1 肽包含与肽共价连接的一个取代基。在一些实施方案中, 取代基包含脂肪酸或脂肪二酸。在一些实施方案中, 取代基包含 C16、C18 或 C20 脂肪酸。在一些实施方案中, 取代基包含 C16、C18 或 C20 脂肪二酸。在一些实施方案中, 取代基包含式(X)



(X), 其中 n 是至少 13, 例如 n 是 13、14、15、16、17、18 或 19。在一

些实施方案中, 取代基包含式(X), 其中 n 在 13 - 19 的范围内, 例如在 13 - 17 的范围内。在一些实施方案中, 取代基包含式(X), 其中 n 是 13、15 或 17。在一些实施方案中, 取代基包含式(X), 其中 n 是 13。在一些实施方案中, 取代基包含式(X), 其中 n 是 15。在一些实施方案中, 取代基包含式(X), 其中 n 是 17。在一些实施方案中, 取代基包含一个或多个 8- 氨基 -3, 6-- 二氧杂辛酸(OEG), 例如两个 OEG。

[0079] 在一些实施方案中, 取代基是 [2- (2- {2- [2- (2- {2- [(S) -4- 羧基 -4- (17- 羧基十七酰基氨基) 丁酰基氨基] 乙氧基 } 乙氧基) 乙酰基氨基] 乙氧基 } 乙氧基) 乙酰基]。

[0080] 在一些实施方案中, 取代基是 [2- (2- {2- [2- (2- {2- [(S) -4- 羧基 -4- ({ 反式 -4- [(19- 羧基十九酰基氨基) 甲基] 环己烷羧基 } 氨基) 丁酰基氨基] 乙氧基 } 乙氧基) 乙酰基氨基] 乙氧基 } 乙氧基) 乙酰基]。

[0081] 在一些实施方案中, GLP-1 肽是司美鲁肽, 也称为 N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1 (7-37), 其可以如 W02006/097537, 实施例 4 中所述进行制备。

[0082] 在一些实施方案中, 组合物包含 GLP-1 肽或其药学上可接受的盐、酰胺或酯。在一些实施方案中, 组合物包含 GLP-1 肽、一种或多种药学上可接受的抗衡离子。

[0083] 在一些实施方案中, GLP-1 肽的量不多于 20 % (w/w), 例如不多于 15 % (w/w) 或不多于 10 % (w/w), 或例如 1-5 % (w/w)。

[0084] 在一些实施方案中, GLP-1 的剂量在 0.01 mg - 100 mg 的范围内。在一些实施方案中, 组合物包含在至少 1 mg, 例如至少 5 mg 或至少 10 mg 范围内的 GLP-1 肽的量。在一些实施方案中, 组合物包含 10 mg GLP-1 肽。

[0085] 在一些实施方案中, 组合物包含在 0.05 - 25 μmol 范围内, 例如在 0.5 - 20 μmol 范围内的 GLP-1 肽的量。

[0086] 在一些实施方案中, GLP-1 肽选自 W093/19175、W096/29342、W098/08871、W099/43707、W099/43706、W099/43341、W099/43708、W02005/027978、W02005/058954、W02005/058958、W02006/005667、W02006/037810、W02006/037811、W02006/097537、W02006/097538、W02008/023050、W02009/030738、W02009/030771 和 W02009/030774 中提及的 GLP-1 肽中的一种或多种。

[0087] 在一些实施方案中, GLP-1 肽选自 N-ε 37{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基十九酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基 [脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1 (7-37) 酰胺; N-ε 26{2-[2-(2-{2-[2-((R)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基十九酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基 [脱氨基 His7, Arg34] GLP-1 (7-37); N-ε 37{2-[2-(2-{2-[2-((S)-3-羧基-3-{[1-(19-羧基-十九酰基)哌啶-4-羰基]氨基}丙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基 [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1 (7-37) 酰胺; N-ε 37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-((R)-3-[1-(17-羧基十七酰基)哌啶-4-基羰基氨基]3-羧基丙酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基], 脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg 34, Phe (m-CF₃)₂₈]GLP-1 (7-37) 酰胺; N-ε 26-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基] [Aib8, Arg34]GLP-1 (7-37); N-ε 26-{4-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]丁酰基} [Aib8, Arg34]GLP-1 (7-37); N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8, Arg34]GLP-1 (7-37); N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8, Arg34]GLP-1 (7-37) 酰胺; N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基] [Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]

GLP-1-(7-37)酰胺;N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺;N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({4-[(反式-19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺;N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37);N-ε 26[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Lys 26]GLP-1(7-37)酰胺;N-ε 26 [2-(2-[2-(2-[2-(2-((S)-2-[反式-4-((9-羧基十九酰基氨基)甲基)环己基羰基氨基]-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基]乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Lys26] GLP-1(7-37)酰胺;N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷-羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37);N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{4-[4-(16-(1H-四唑-5-基)-十六酰基氨磺酰基)丁酰基氨基]-丁酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基-氨磺酰基)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基-氨磺酰基)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{4-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基氨磺酰基)丁酰基氨基]丁酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-34);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基-氨磺酰基)丁酰基氨基]-十二烷酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-34);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基氨磺酰基)丁酰基氨基]己酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-34);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基-氨磺酰基)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-35);N-ε 26-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{6-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基氨磺酰基)丁酰基氨基]

N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反式-4-[(19-羧基-十九酰基氨基)甲基]环己烷-羰基}氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε 37-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基-氨磺酰基)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37) 酰胺; N-ε 37-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-{12-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基氨磺酰基)丁酰基氨基]十二烷酰基氨基}丁酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37) 酰胺; N-ε 37-(3-((2-(2-(2-(2-(2-(十六烷基氧基乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)丙酰基)[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)-酰胺; N-ε 37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十六酰基氨基)-4-羧基丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺; N-ε 37-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十六酰基氨基)-4-羧基-丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)-[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37)酰胺; N-ε 37-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(2-(十八酰基-氨基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)乙氧基)[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)酰胺; N-ε 37-[4-(16-(1H-四唑-5-基)十六酰基氨磺酰基)丁酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37) 酰胺; N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基十九酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε 37-(2-{2-[2-((S)-4-羧基-4-{(S)-4-羧基-4-[(S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基氨基]丁酰基氨基}丁酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε 37-{2-[2-(2-{(S)-4-[(S)-4-(12-[4-[16-(2-叔丁基-2H-四唑-5-基)-十六酰基氨磺酰基]丁酰基氨基}十二烷酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基]-4-羧基丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}[脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37); N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-α 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, ε-Lys37]GLP-1-(7-37) 肽; N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37); N-ε 36-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(15-羧基-十五酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基氨基]-乙氧基}-乙氧基)-乙酰基][脱氨基 His7, Glu22, Arg26, Glu30, Arg34, Lys36]GLP-1-(7-37)-Glu-Lys 肽; N-ε 37-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-({反

式-4-[(19-羧基十九酰基氨基)甲基]环己烷羰基}氨基)丁酰基-氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Lys37]GLP-1-(7-37);N-ε 37-[2-(2-[2-[2-(2-[2-(S)-4-羧基-4-(17-羧基-十七酰基氨基)-丁酰基氨基]-乙氧基]-乙氧基)-乙酰基氨基]-乙氧基)-乙氧基)-乙酰基]-[Aib8, Glu22, Arg26, Arg34, Aib35, Lys37]GLP-1-(7-37);N-ε 37-[(S)-4-羧基-4-(2-[2-[2-(2-[2-(17-羧基十七酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基}乙酰基氨基)丁酰基][Aib8, Glu22, Arg26, 34, Lys37]GLP-1(7-37);N-ε 37-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][ImPr7, Glu22, Arg26, 34, Lys37], GLP-1-(7-37);N-ε 26-{2-[2-(2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}, N-ε 37-{2-[2-(2-[2-[2-(2-{(S)-4-羧基-4-[10-(4-羧基-苯氧基)癸酰基氨基]丁酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基}乙氧基)乙氧基]乙酰基}-[Aib8, Arg34, Lys37]GLP-1(7-37)-OH;N-ε 26(17-羧基十七酰基)-[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)-肽;N-ε 26-(19-羧基十九酰基)-[Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-(4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(15-羧基十五酰基)氨基]甲基}苯甲酰基[Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(19-羧基十九酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][3-(4-咪唑基)丙酰基 7, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)- (羧基甲基-氨基)乙酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-3(S)-磺基丙酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Gly8, Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1-(7-37)-酰胺;N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34, Pro37]GLP-1-(7-37)酰胺;Aib8, Lys26(N-ε 26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(十五酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基})), Arg34]GLP-1 H(7-37)-OH;N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(17-羧基十七酰基)氨基]甲基}苯甲酰)氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8, Arg34]GLP-1(7-37);N-α 7-甲酰基,N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基-氨基)-4(S)-羧基-丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Arg34]

GLP-1-(7-37);N-ε 2626-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基-丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Glu22,Arg34] GLP-1-(7-37);N-ε 26{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(15-(N-((S)-1,3-二羧基丙基)氨基甲酰基)十五酰基氨基)-(S)-4-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]丙酰基}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-{[N-(2-羧基乙基)-N-(17-羧基-十七酰基)氨基]甲基}苯甲酰基)氨基](4(S)-羧基丁酰基-氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34] GLP-1(7-37);N-ε 26-{(S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-((S)-4-羧基-4-(19-羧基-十九酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基)丁酰基氨基}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-4-(17-羧基十七酰基-氨基)-4(S)-羧基丁酰基-[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-{3-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[2-(2-[4-(17-羧基十七酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]乙氧基}乙氧基)乙氧基]丙酰基}[Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);N-ε 26-{2-(2-(2-(2-[2-(2-(4-(17-羧基十七酰基氨基)-4-羧基丁酰基氨基)乙氧基)乙氧基]乙酰基)乙氧基)乙氧基)乙酰基}}-[Aib8,22,27,30,35,Arg34,Pro37,Lys26] GLP-1(7-37)酰胺;N-ε 26-[2-(2-[2-[4-(21-羧基二十烷酰基(uneicosanoyl)氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37);和N-ε 26-[2-(2-[2-(2-[2-(2-[4-(21-羧基二十烷酰基氨基)-4(S)-羧基丁酰基氨基]乙氧基)乙氧基]乙酰基氨基)乙氧基]乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1-(7-37)。

[0088] 在一些实施方案中, GLP-1 肽是 N-ε 26-[2-(2-{2-[2-(2-{2-[(S)-4-羧基-4-(17-羧基十七酰基氨基)丁酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基氨基]乙氧基}乙氧基)乙酰基][Aib8,Arg34]GLP-1(7-37), 也称为司美鲁肽。

[0089] 在一些实施方案中, GLP-1 肽可以通过适当肽主链的适当衍生化来产生, 所述适当肽主链已通过重组 DNA 技术或通过如肽合成和肽化学领域已知的肽合成(例如 Merrifield 型固相合成)来产生。

[0090] 在一些实施方案中, 肽如 GLP-1(7-37) 和 GLP-1 类似物的产生是本领域众所周知的。本发明的 GLP-1 肽的 GLP-1 部分(或其片段)可以例如通过经典肽合成来产生, 例如使用 t-Boc 或 Fmoc 化学或者其他充分确定的技术的固相肽合成, 参见例如 Greene 和 Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis", John Wiley & Sons, 1999, Florencio Zaragoza Dörwald, "Organic Synthesis on solid Phase", Wiley-VCH Verlag GmbH, 2000, 以及 "Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis", 由 W. C. Chan 和 P. D. White 编辑, Oxford University Press, 2000。

[0091] 在一些实施方案中, GLP-1 肽可以通过重组方法来产生, 即通过在允许肽表达的条件下培养含有编码 GLP-1 肽的 DNA 序列且能够在合适的营养培养基中表达肽的宿主细胞。适合于表达这些肽的宿主细胞的非限制性实例是: 大肠杆菌(*Escherichia coli*)、酿酒酵母(*Saccharomyces cerevisiae*) 以及哺乳动物 BHK 或 CHO 细胞系。

[0092] 在一些实施方案中, 包括非天然氨基酸和/或共价连接的 N 末端单肽或二肽模拟物的本发明的 GLP-1 肽, 可以如实验部分中所述产生, 或参见例如 Hodgson 等人: "The

synthesis of peptides and proteins containing non-natural amino acids”, Chemical Society Reviews, 第 33 卷, no. 7 (2004), 第 422-430 页; 和名称为 “Semi-recombinant preparation of GLP-1 analogues” 的 WO 2009/083549 A1。

[0093] 在一些实施方案中, GLP-1 肽具有在水中至少 50mg/mL, 例如至少 60mg/mL、至少 70mg/mL、或至少 80mg/mL, 例如至少 90mg/mL、至少 100mg/mL、或至少 110mg/mL, 例如至少 120mg/mL、至少 130mg/mL、或至少 140mg/mL 的溶解度, 在以 pH 8.5 的含水磷酸钠缓冲液中和在室温下例如至少 150mg/mL、至少 160mg/mL、或至少 170mg/mL, 例如至少 180mg/mL、至少 190mg/mL、或至少 200mg/mL, 例如至少 210mg/mL、至少 220mg/mL、或至少 230mg/mL、或例如至少 240mg/mL 的溶解度。

[0094] 在一些实施方案中, GLP-1 肽具有延长的药物代谢动力学概况, 即延长的 GLP-1 肽。在一些实施方案中, 延长可以测定为在 i. v. 施用后在小型猪体内的半衰期 ($T_{1/2}$)。在一些实施方案中, 半衰期是至少 24 小时, 例如至少 48 小时、至少 60 小时、至少 72 小时, 或例如至少 84 小时、至少 96 小时或至少 108 小时。用于测定在 i. v. 施用后在小型猪体内的半衰期的合适测定如下, 其中目的是测定在 i. v. 施用于小型猪后 GLP-1 激动剂的体内延长, 即其作用时间的延长; 这在药物代谢动力学 (PK) 研究中完成, 在所述研究中测定所讨论的 GLP-1 激动剂的终末半衰期。终末半衰期一般意指在初始分布相后测量的某一血浆浓度减半花费的时间段。在研究中使用得自 Ellegaard Göttingen Minipigs (Dalmose, 丹麦), 大约 7-14 月龄且称重大约 16-35 kg 的雄性 Göttingen 小型猪。小型猪个别饲养且限制地用 SDS 小型猪饮食 (Special Diets Services, Essex, UK) 每天喂养一次或两次。在适应至少 2 周后, 将两根持久的中央静脉导管植入每只动物的尾侧或颅侧腔静脉中。允许动物在手术后恢复 1 周, 并且随后用于重复的药物代谢动力学研究, 伴随在给药之间的合适清洗期。动物在给药前禁食大约 18 小时, 并且在给药后禁食至少 4 小时, 但在整个时期期间随意接近水。GLP-1 激动剂在 50 mM 磷酸钠、145 mM 氯化钠、0.05% tween 80, pH 7.4 中溶解至通常 20-60 nmol/ml 的浓度。化合物的静脉内注射 (体积对应于通常 1-2 nmol/kg, 例如 0.033ml/kg) 通过一根导管给予, 并且血液在预定时间点取样直到给药后 13 天 (优选通过另一根导管)。将血样 (例如 0.8 ml) 收集到 EDTA 缓冲液 (8mM) 中, 且随后在 4°C 和 1942G 下离心 10 分钟。将血浆吸取到干冰上的 Micronic 管内, 并且保持在 -20°C 下, 直至使用 ELISA 或相似的基于抗体的测定或 LC-MS 分析各个 GLP-1 化合物的血浆浓度。通过 WinNonlin v. 5.0 (Pharsight Inc., Mountain View, CA, USA) 中的非区室模型, 分析各个血浆浓度 - 时间概况, 并且测定所得到的终末半衰期 (调和平均值)。

[0095] 药学适应症

本发明还涉及用作药物的本发明的组合物。在一些实施方案中, 组合物口服施用。在一些实施方案中, 组合物施用于个体例如人。

[0096] 在特定实施方案中, 本发明的组合物可以用于下述医学治疗, 不管怎样均优选涉及糖尿病:

(i) 预防和 / 或治疗所有形式的糖尿病, 例如高血糖症、2 型糖尿病、葡萄糖耐量受损、1 型糖尿病、非胰岛素依赖性糖尿病、MODY (青春晚期糖尿病)、妊娠糖尿病和 / 或降低 HbA1C;

(ii) 延迟或预防糖尿病进展, 例如 2 型糖尿病中的进展, 延迟葡萄糖耐量受损 (IGT) 至需要胰岛素的 2 型糖尿病的进展, 和 / 或延迟不需要胰岛素的 2 型糖尿病至需要胰岛素的

2 型糖尿病的进展；

(iii)改善 β 细胞功能,例如减少 β 细胞凋亡,增加 β 细胞功能和 / 或 β 细胞量,和 / 或恢复对 β 细胞的葡萄糖敏感性；

(iv) 预防和 / 或治疗认知障碍；

(v) 预防和 / 或治疗进食障碍,例如肥胖,例如通过减少食物摄入、降低体重、压制食欲、诱导饱满感；治疗或预防暴食症、神经性贪食和 / 或通过抗精神病药物或类固醇施用诱导的肥胖；降低胃蠕动；和 / 或延迟胃排空；

(vi) 预防和 / 或治疗糖尿病并发症,例如神经病,包括周围神经病；肾病变；或视网膜病变；

(vii) 改善脂质参数,例如预防和 / 或治疗血脂异常,降低总血清脂质；降低 HDL；降低小的致密 LDL；降低 VLDL；降低甘油三酯；降低胆固醇；增加 HDL；降低人中的脂蛋白 a (Lp (a)) 的血浆水平；抑制在体外和 / 或在体内的载脂蛋白 a (apo (a)) 生成；

(iix) 预防和 / 或治疗心血管疾病,例如 X 综合征；动脉粥样硬化；心肌梗塞；冠心病；中风、脑缺血症；早期心脏或早期心血管疾病,例如左心室肥大；冠状动脉疾病；原发性高血压；急性高血压急症；心肌病；心脏功能不全；运动耐量；慢性心力衰竭；心律失常；心律紊乱；晕厥；动脉粥样硬化；轻度慢性心力衰竭；心绞痛；心脏搭桥再闭塞；间歇性跛行(动脉硬化闭塞)；舒张功能障碍；和 / 或收缩功能障碍；

(ix)预防和 / 或治疗胃肠疾病,例如炎症肠综合征；小肠综合征或克罗恩氏病；消化不良；和 / 或胃溃疡；

(x) 预防和 / 或治疗危重病,例如治疗危重病患者、危重病多肾病(CIPNP) 患者和 / 或潜在 CIPNP 患者；预防 CIPNP 的危重病或发展；预防、治疗和 / 或治愈患者中的全身性炎症反应综合征(SIRS)；和 / 或预防或减少患者在住院治疗期间患有菌血症、败血病和 / 或败血性休克的可能性；和 / 或

(xi) 预防和 / 或治疗多囊卵巢综合征(PCOS)。

[0097] 在特定实施方案中,适应症选自(i)-(iii)和(v)-(iix),例如适应症(i)、(ii)和 / 或(iii)；或适应症(v)、适应症(vi)、适应症(vii)和 / 或适应症(iix)。

[0098] 在另一个特定实施方案中,适应症是(i)。在进一步特定的实施方案中,适应症是(v)。在再进一步特定的实施方案中,适应症是(iix)。

[0099] 在一些实施方案中,本发明涉及用于治疗糖尿病或肥胖的本发明的组合物,其中所述组合物口服施用。在一些实施方案中,本发明涉及用于治疗糖尿病或肥胖的方法,其包括给有此需要的患者口服施用本发明的组合物。

[0100] 下述适应症是特别优选的：2 型糖尿病和 / 或肥胖。

[0101] 在一些实施方案中,术语“包含”意指“由……组成”。在一些实施方案中,“至少一个 / 种”意指一个 / 种。

[0102] 本发明的实施方案

下述是本发明的非限制性实施方案：

1. 一种药物组合物,其包含 i)GLP-1 肽和 ii)至少一种脂肪酸氨基酸(FA-aa)或所述 FA-aa 的盐。

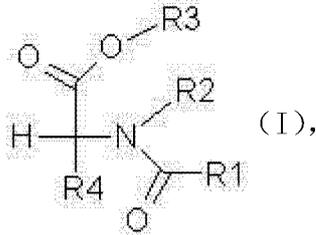
[0103] 2. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物是口服药物组合

物。

[0104] 3. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 包含在游离氨基处由脂肪酸酰化的氨基酸,其中所述脂肪酸包含由 5 - 19 个碳原子组成的烷基。

[0105] 4. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述

a. FA-aa 具有通式 I :



其中

R1 是由 5 - 19 个碳原子组成的烷基 ;

R2 是 H (即氢)、CH₃ (即甲基) 或经由(CH₂)₃基团共价连接至 R4 ;

R3 是 H 或不存在 ;和

R4 是氨基酸侧链或经由(CH₂)₃基团共价连接至 R2。

[0106] 5. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中 R2 和 R4 经由(CH₂)₃基团共价连接。

[0107] 6. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中 R1 是由 7 - 17 个碳原子,例如 9-15 个碳原子或 11-13 个碳原子组成的烷基。

[0108] 7. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽是与人 GLP-1 (7-37) 相比较,包含小于 10 个取代、缺失或插入的 GLP-1 类似物或其衍生物。

[0109] 8. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 GLP-1 肽是酰化 GLP-1 肽,例如司美鲁肽。

[0110] 9. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含小于 10 %(w/w) 水。

[0111] 10. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中 R4 是选自非阳离子氨基酸侧链、非极性疏水性氨基酸侧链、极性不带电荷氨基酸侧链或极性酸性氨基酸侧链的氨基酸侧链。

[0112] 11. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 包含选自非阳离子氨基酸残基、非极性疏水性氨基酸残基、极性不带电荷氨基酸残基或极性酸性氨基酸残基的氨基酸残基。

[0113] 12. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 为其游离酸或其盐例如钠盐的形式。

[0114] 13. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述烷基由 9、11、13、15 或 17 个碳原子组成。

[0115] 14. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述烷基由 9、11 或 13 个碳原子组成。

[0116] 15. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述烷基由 13、15 或 17 个碳原子组成。

[0117] 16. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述FA-aa的氨基酸残基是选自下述的氨基酸的氨基酸残基:丙氨酸(Ala)、缬氨酸(Val)、亮氨酸(Leu)、异亮氨酸(Ile)、苯丙氨酸(Phe)、色氨酸(Trp)、甲硫氨酸(Met)、脯氨酸(Pro)、肌氨酸、甘氨酸(Gly)、丝氨酸(Ser)、苏氨酸(Thr)、半胱氨酸(Cys)、酪氨酸(Tyr)、天冬酰胺(Asn)和谷氨酰胺(Gln)、天冬氨酸(Asp)和谷氨酸(Glu)。

[0118] 17. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述氨基酸残基是肌氨酸残基、谷氨酸残基或亮氨酸残基。

[0119] 18. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中R1是H,并且R4是甲基。

[0120] 19. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中R1是 $-(CH_2)_2COOH$,并且R4是H。

[0121] 20. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中R1是 $-(CH_2)_2(CH)(CH)$,并且R4是H。

[0122] 21. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中FA-aa选自N-十二烷酰基丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丙氨酸、N-十二烷酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、N-十二烷酰基天冬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-天冬氨酸、N-十二烷酰基半胱氨酸钠、N-十二烷酰基-L-半胱氨酸、N-十二烷酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酸、N-十二烷酰基谷氨酰胺钠、N-十二烷酰基-L-谷氨酰胺、N-十二烷酰基甘氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甘氨酸、十二烷酰基组氨酸钠、N-十二烷酰基-L-组氨酸、十二烷酰基异亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-异亮氨酸、十二烷酰基亮氨酸钠、N-十二烷酰基-L-亮氨酸、十二烷酰基甲硫氨酸钠、N-十二烷酰基-L-甲硫氨酸、N-十二烷酰基苯丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苯丙氨酸、N-十二烷酰基脯氨酸钠、N-十二烷酰基-L-脯氨酸、N-十二烷酰基丝氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丝氨酸、N-十二烷酰基苏氨酸钠、N-十二烷酰基-L-苏氨酸、N-十二烷酰基色氨酸钠、N-十二烷酰基-L-色氨酸、N-十二烷酰基酪氨酸钠、N-十二烷酰基-L-酪氨酸、N-十二烷酰基缬氨酸钠、N-十二烷酰基-L-缬氨酸、N-十二烷酰基肌氨酸钠、N-十二烷酰基-L-肌氨酸、N-癸酰基丙氨酸钠、N-癸酰基-L-丙氨酸、N-癸酰基天冬酰胺钠、N-癸酰基-L-天冬酰胺、N-癸酰基天冬氨酸钠、N-癸酰基-L-天冬氨酸、N-癸酰基半胱氨酸钠、N-癸酰基-L-半胱氨酸、N-癸酰基谷氨酸钠、N-癸酰基-L-谷氨酸、N-癸酰基谷氨酰胺钠、N-癸酰基-L-谷氨酰胺、N-癸酰基甘氨酸钠、N-癸酰基-L-甘氨酸、N-癸酰基组氨酸钠、N-癸酰基-L-组氨酸、N-癸酰基异亮氨酸钠、N-癸酰基-L-异亮氨酸、N-癸酰基亮氨酸钠、N-癸酰基-L-亮氨酸、N-癸酰基甲硫氨酸钠、N-癸酰基-L-甲硫氨酸、N-癸酰基苯丙氨酸钠、N-癸酰基-L-苯丙氨酸、N-癸酰基脯氨酸钠、N-癸酰基-L-脯氨酸、N-癸酰基丝氨酸钠、N-癸酰基-L-丝氨酸、N-癸酰基苏氨酸钠、N-癸酰基-L-苏氨酸、N-癸酰基色氨酸钠、N-癸酰基-L-色氨酸、N-癸酰基酪氨酸钠、N-癸酰基-L-酪氨酸、N-癸酰基缬氨酸钠、N-癸酰基-L-缬氨酸、N-癸酰基肌氨酸钠和N-癸酰基-L-肌氨酸、N-十二烷酰基肌氨酸钠、N-油酰基肌氨酸钠、N-癸基-L-亮氨酸钠、Amisoft HS-11 P(硬脂酰基谷氨酸钠)、Amisoft MS-11(肉豆蔻酰基谷氨酸钠)、Amisoft LS-11(十二烷酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11(椰油酰基谷氨酸钠)、Amilite GCS-11(椰油酰基谷氨酸钠)、N-十二烷酰基肌氨酸钠、N-癸基亮氨酸钠、N-椰油酰基甘氨酸钠、N-椰油酰基谷氨酸钠、N-十二烷酰基丙氨酸钠、N-十二烷酰基-L-丙氨酸、N-十二烷酰基天冬酰胺钠、N-十二烷酰基-L-天冬酰胺、N-十二

烷酰基天冬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 天冬氨酸、N- 十二烷酰基半胱氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 半胱氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酸、N- 十二烷酰基谷氨酰胺钠、N- 十二烷酰基 -L- 谷氨酰胺、N- 十二烷酰基甘氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甘氨酸、N- 十二烷酰基组氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 组氨酸、N- 十二烷酰基异亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 异亮氨酸、N- 十二烷酰基亮氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 亮氨酸、N- 十二烷酰基甲硫氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 甲硫氨酸、N- 十二烷酰基苯丙氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苯丙氨酸、N- 十二烷酰基脯氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 脯氨酸、N- 十二烷酰基丝氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 丝氨酸、N- 十二烷酰基苏氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 苏氨酸、N- 十二烷酰基色氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 色氨酸、N- 十二烷酰基酪氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 酪氨酸、N- 十二烷酰基缬氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 缬氨酸、N- 十二烷酰基肌氨酸钠、N- 十二烷酰基 -L- 肌氨酸、N- 癸酰基丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丙氨酸、N- 癸酰基天冬酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 天冬酰胺、N- 癸酰基天冬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 天冬氨酸、N- 癸酰基半胱氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 半胱氨酸、N- 癸酰基谷氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酸、N- 癸酰基谷氨酰胺钠、N- 癸酰基 -L- 谷氨酰胺、N- 癸酰基甘氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甘氨酸、N- 癸酰基组氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 组氨酸、N- 癸酰基异亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 异亮氨酸、N- 癸酰基亮氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 亮氨酸、N- 癸酰基甲硫氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 甲硫氨酸、N- 癸酰基苯丙氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苯丙氨酸、N- 癸酰基脯氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 脯氨酸、N- 癸酰基丝氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 丝氨酸、N- 癸酰基苏氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 苏氨酸、N- 癸酰基色氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 色氨酸、N- 癸酰基酪氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 酪氨酸、N- 癸酰基缬氨酸钠、N- 癸酰基 -L- 缬氨酸、N- 癸酰基肌氨酸钠和 N- 癸酰基 -L- 肌氨酸、N- 十二烷酰基肌氨酸钠、N- 油酰基肌氨酸钠、N- 癸基 -L- 亮氨酸钠、Amisoft HS-11 P (硬脂酰基谷氨酸钠)、Amisoft MS-11 (肉豆蔻酰基谷氨酸钠)、Amisoft LS-11 (十二烷酰基谷氨酸钠)、Amisoft CS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)、Amilite GCS-11 (椰油酰基谷氨酸钠)、N- 十二烷酰基肌氨酸钠、N- 癸基亮氨酸钠、N- 椰油酰基甘氨酸钠和 N- 椰油酰基谷氨酸钠。

[0123] 22. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 是 N- 癸基亮氨酸,例如 N- 癸基 L- 亮氨酸。

[0124] 23. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 是 N- 十二烷酰基肌氨酸,例如 N- 十二烷酰基肌氨酸。

[0125] 24. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述 FA-aa 是 N- 肉豆蔻酰基谷氨酰胺,例如 N- 肉豆蔻酰基谷氨酸钠或 N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸二钠。

[0126] 25. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含丙二醇。

[0127] 26. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含 SEDDS、SMEDDS 或 SNEDDS。

[0128] 27. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物包含一种或多种另外的药学上可接受的赋形剂。

[0129] 28. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为固体、液体或半固体的形式。

[0130] 29. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为片剂或多颗粒的形式。

- [0131] 30. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物为胶囊的形式。
- [0132] 31. 根据前述实施方案中任一项的药物组合物,其中所述组合物进一步包含肠包衣或经修饰释放的包衣。
- [0133] 32. 如前述实施方案中任一项定义的药物组合物,其用作药物。
- [0134] 33. 如前述实施方案中任一项定义的药物组合物,其用于治疗和 / 或预防糖尿病。
- [0135] 34. 如前述实施方案中任一项定义的药物组合物用于增加 GLP-1 肽的口服生物利用率的用途。
- [0136] 35. 一种用于增加 GLP-1 肽的生物利用率的方法,其包括给个体口服施用如前述实施方案中任一项定义的药物组合物。
- [0137] 36. 一种用于增加 GLP-1 肽的生物利用率的方法,其包括在给个体施用的 GLP-1 肽的药物组合物中包括 FA-aa 的步骤。
- [0138] 37. 一种用于增加 GLP-1 肽的血浆浓度的方法,其包括使个体的胃肠道暴露于包含 GLP-1 肽和 FA-aa 的药物组合物的步骤,导致所述个体中所述 GLP-1 肽的血浆浓度增加。
- [0139] 38. 实施方案 37 的方法,其中所述暴露通过所述药物组合物的口服施用来实现。
- [0140] 39. 一种用于增加 GLP-1 肽的摄取的方法,其包括下述步骤:使个体的胃肠道暴露于 GLP-1 肽和至少一种 FA-aa,由此与不包括至少一种 FA-aa 的暴露相比较,所述个体中的所述 GLP-1 肽的血浆浓度增加。
- [0141] 40. 一种用于增加 GLP-1 肽跨越胃肠道的上皮细胞层的摄取的方法,其包括给个体施用包含 GLP-1 肽和至少一种 FA-aa 的药物组合物的步骤,由此与所述 GLP-1 肽组合物不包括至少一种 FA-aa 时获得的所述 GLP-1 肽的摄取相比较,获得所述 GLP-1 肽的增加摄取。
- [0142] 41. 实施方案 35-40 的方法,其中所述药物组合物由实施方案 1-33 中任一项描述。

实施例

[0143] 材料与amp;方法

司美鲁肽 (Semaglutide) 可以如 W02006/097537, 实施例 4 中所述进行制备。

[0144] 检测和表征的一般方法

测定(I): 大鼠中的药物代谢动力学研究

动物、给药和血液取样: 雄性 Sprague Dawley 大鼠用于研究中。大鼠在实验前在栅栏 (grid) 上禁食大约 18 小时, 并且采取一般麻醉。腹部在中线打开并且将肠如此排列, 使得空肠暴露。将导管插入空肠内接近盲肠大约 50 cm 处。导管向前至少 1.5 cm 进入空肠内, 并且在给药前通过用缝线在肠和导管周围结扎来固定, 以防止泄露或导管移位。装有 23G 针的 1ml 注射器用于在时间 = 0 分钟时经由导管将 100 μ l 给药溶液给药到肠内。对于片剂的给药, 导管先装载片剂, 并且在时间 t = 0 分钟时经由金属活塞喷射到肠内。血样在下述时间点获得: 给药后 30、60、120 和 180 分钟。

[0145] 血浆制备: 所有血样均收集到含有用于稳定的 EDTA 的试管内, 并且保持在冰上直至离心时。通过离心使血浆从全血中分离, 并且将血浆贮存于 -20°C 或更低温度下直至分析

时。

[0146] **血浆样品的分析:**使用鲁米诺氧通道免疫测定(LOCI)就司美鲁肽分析血浆。LOCI测定采用由链霉抗生物素蛋白涂布的供体珠和与单克隆抗体缀合的受体珠,所述单克隆抗体与司美鲁肽的中间分子区结合。对于N末端表位特异性的另一种单克隆抗体是生物素化的。在测定中,将三种反应物与15司美鲁肽组合,这形成双位点免疫复合物。复合物的照明释放来自供体珠的单态氧原子,其引导入受体珠内且触发化学发光,所述化学发光在EnVision板阅读器中进行测量。光的量与司美鲁肽的浓度成比例,并且血浆中的定量下限(LLOQ)是100 pM。

[0147] **实施例1:**具有脂肪酸酰化氨基酸的含水组合物

该实验的目的是测定在包含脂肪酸酰化氨基酸的含水组合物中的GLP-1肽的口服生物利用率。

[0148] **组合物制备**

将司美鲁肽(1000 nmol/ml)和选自下述的脂肪酸酰化氨基酸(55 mg/ml)直接溶解于水中:N-十二烷酰基肌氨酸钠、N-癸基L-亮氨酸钠、N-椰油酰基L-甘氨酸钠、N-椰油酰基L-谷氨酸钠、N-十二烷酰基L-谷氨酸钠、N-肉豆蔻酰基L-谷氨酸钠。随后将溶液调整至pH 8-8.5,并且观察到组合物是澄清的。

[0149] **大鼠药物代谢动力学实验**

如测定(I)中所述测定55 mg/ml N-十二烷酰基肌氨酸钠、N-癸基L-亮氨酸钠、N-椰油酰基L-甘氨酸钠、N-椰油酰基L-谷氨酸钠、N-十二烷酰基L-谷氨酸钠、N-肉豆蔻酰基L-谷氨酸钠的血浆暴露和曲线下面积(AUC)。

[0150] 结果显示于表1(AUC)中,并且图1-4显示在1000 nmol/ml司美鲁肽和55 mg/ml N-癸酰基L-亮氨酸钠(图1,正方形)、N-椰油酰基L-谷氨酸钠(图1,菱形)、N-椰油酰基甘氨酸盐(图1,三角形)、N-肉豆蔻酰基L-谷氨酸钠(图2,正方形)、N-十二烷酰基L-谷氨酸钠(图2,三角形)或N-十二烷酰基L-肌氨酸钠(图3)的100 μl含水制剂的肠注射后,在大鼠中的司美鲁肽的血浆暴露(平均值±SEM,在所有情况下n=6)。

[0151] 表1. 在含水组合物施用于大鼠后司美鲁肽的AUC

渗透增强剂 (55 mg/ml)	脂肪酸中的碳原子	在雄性SD大鼠中剂量校正 的AUC (0-180分钟)
N-十二烷酰基肌氨酸钠	C12	75
N-癸基L-亮氨酸钠	C10	51
N-椰油酰基L-甘氨酸钠	C8/C10/C12的混合物	25
N-椰油酰基L-谷氨酸钠	C8/C10/C12的混合物	7
N-十二烷酰基L-谷氨酸钠	C12	大约30
N-肉豆蔻酰基L-谷氨酸钠	C14	大约250

[0152] 表1中的结果证实脂肪酸酰化氨基酸能够提供来自肠的司美鲁肽的全身吸收。

[0153] **实施例2:**具有脂肪酸酰化氨基酸的SNEDDS

该实验的目的是使用包含脂肪酸酰化氨基酸的基于脂质的药物递送系统,自纳米乳化药物递送系统(SNEDDS),测定GLP-1肽的口服生物利用率。使用的组合物及其口服生物利用率显示于表2中。

[0154] 表 2. 含和不含脂肪酸酰化氨基酸的 SNEDDS 组合物的口服生物利用率

成分	组合物	
	A	B
司美鲁肽 (nmol/mL)	4012	4000
司美鲁肽 (量/胶囊, mg)	16.5	16.5
二甘油辛酸酯 (% w/w)	60	60
聚山梨醇酯 20 (% w/w)	25	30
N-肉豆蔻酰基 L-谷氨酸钠 (% w/w)	4	0
水 (% w/w)	10	10
司美鲁肽的口服生物利用率	0.6 ± 0.6%	0.3 ± 0.5%

[0155] 司美鲁肽和脂肪酸酰化氨基酸首先溶解于水中。加入二甘油辛酸酯,并且在室温下以约 300 rpm 将混合物搅拌 1 小时。随后加入 Tween 20,并且以约 300 rpm 将混合物搅拌 1.5 小时,以制备最终制剂。

[0156] 将制剂手动填充到 VegiCaps 内(每个胶囊内 1 g),并且随后在盘式涂布机中用 Eudragit L30-D55:NE 30D 50:50 混合物肠包被至 8 % w/w 的重量增加。

[0157] 结果显示在具有 SNEDDS 的胶囊口服施用于小猎犬后,0.6 ± 0.6% 的司美鲁肽的口服生物利用率,所述 SNEDDS 含有 4%N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸钠,因此显示该制剂的相对高效力。

[0158] 实施例 3:具有脂肪酸酰化氨基酸的固体组合物

该实验的目的是使用包含脂肪酸酰化氨基酸的口服固体剂型测定 GLP-1 肽的口服生物利用率。包含司美鲁肽和 N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸钠的片剂通过混合所有成分且将混合物压缩成片剂进行制备。

[0159] 大鼠药物代谢动力学实验

大鼠采取一般麻醉。将腹部打开并且将肠如此排列,使得空肠暴露。将肠结扎(以促进导管的插入),并且在远侧大约 1 cm 处,用剪刀在肠壁中作出小切口。将硅酮导管插入空肠内,用标尺测量的接近盲肠大约 50 cm 处。导管装载片剂且无注射器和针来放置,并且在用创伤夹关闭切口前,将 2 ml 盐水给药到腹部内。

[0160] 紧在给药前,将金属活塞引入导管内,并且片剂在时间 t=0 分钟时在导管处拉出。在给药后 30、60、120 和 180 分钟,将血样从尾静脉收集到 EDTA 管内且离心。将血浆分离至 PCR 板且立即冷冻。通过 LOCI 测定就司美鲁肽分析血浆样品。

[0161] 结果显示于图 4 中(血浆暴露平均值 ± SEM, n=8)。结果显示在固体组合物的肠施用后司美鲁肽的血浆暴露与来自具有 N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸钠的液体组合物的暴露可比较。因此, N- 肉豆蔻酰基 L- 谷氨酸钠的渗透增强效应在固体剂型得到保持。

[0162] 实施例 4:在脂肪酸酰化氨基酸(FA-aa)的存在下,司美鲁肽跨越 Caco-2 细胞单层的转运

该实验的目的是测定不同脂肪酸酰化氨基酸对 Caco-2 单层中的 GLP-1 肽的经上皮吸收的渗透增强作用。

[0163] 细胞培养

Caco-2 细胞得自美国典型培养物保藏中心(Manassas, Virginia)。将细胞接种到培养

瓶内且在达尔贝科改良伊格尔培养基中传代,所述培养基补充有10%胎牛血清、1%青霉素/链霉素(分别为100 U/ml和100 µg/ml)、1% L-谷氨酰胺和1%非必需氨基酸。将Caco-2细胞以 10^5 细胞/孔的密度接种到在12孔Transwell®板中的组织培养处理的聚碳酸酯过滤器上(1.13 cm²,0.4 µm孔径)。单层在5% CO₂-95% O₂的大气中在37°C下生长。生长培养基每隔一天更换。实验在Caco-2细胞接种后第10-14天时进行。

[0164] 经上皮转运

测量从供体室(顶侧)转运到接受室(底外侧)的化合物量。通过将400 µl溶液(100µM司美鲁肽 + 0.5 mM脂肪酸酰化氨基酸)和在转运缓冲液中的0.4 µCi/µl [3H]甘露醇加入供体室和将1000 µl转运缓冲液加入接受室,起始转运研究。转运缓冲液由含有10 mM HEPES,0.1%的汉克氏平衡盐溶液(在添加化合物后调整至pH 7.4)组成。测量[³H]甘露醇的转运(细胞旁路转运的标记物),以验证上皮的完整性。

[0165] 在实验前,使Caco-2细胞用转运缓冲液在上皮两侧上平衡60分钟。随后去除缓冲液且起始实验。在0分钟和实验结束时获得供体样品(20 µl)。每15分钟获得接受样品(200 µl)。研究在5% CO₂-95% O₂的大气中在37°C下在振荡板(30 rpm)上进行。

[0166] 在具有司美鲁肽和甘露醇的所有样品中,浓度分别使用LOCI测定和闪烁计数器进行测定。

[0167] 在实验前和实验期间,监控细胞单层的经上皮电阻(TEER)。在所选实验中,在实验结束后将转运缓冲液更换为培养基,并且在实验后24小时测量TEER。TEER用与Chopsticks连接的EVOM™ Epithelial Voltohmmeter进行测量。

[0168] 结果显示于表3中。

[0169] 表3. 在脂肪酸酰化氨基酸的存在和不存在下,跨越Caco-2单层的司美鲁肽渗透

渗透增强剂	脂肪酸中的C原子	P_{app} (10 ⁻⁸ cm/s)	SD (10 ⁻⁸ cm/s)
无		0,65	0,33
N-癸酰基 L-天冬酰胺钠	10	0,31	0,11
N-癸酰基 L-亮氨酸钠	10	2,12	0,80
N-十二烷酰基 L-亮氨酸钠	12	2,53	0,72
N-十二烷酰基 L-苯丙氨酸钠	12	5,60	4,46
N-肉豆蔻酰基 L-亮氨酸钠	14	63,88	5,91
N-肉豆蔻酰基 L-缬氨酸钠	14	78,83	14,53

P_{app} (表观渗透率);SD (标准差)。

[0170] 结果显示脂肪酸酰化氨基酸的渗透增强效应受氨基酸类型和脂肪酸链长两者影响。在测试的那些中,包含14碳链长的脂肪酸酰化氨基酸(N-肉豆蔻酰基 L-亮氨酸钠和N-肉豆蔻酰基 L-缬氨酸钠)显示出最大效应。

[0171] 虽然本发明的某些特点已在本文中举例说明且描述,但本领域普通技术人员目前将想到许多修饰、置换、变化和等价物。因此,应当理解所附权利要求预期涵盖如落入本发明的真实精神内的所有此类修饰和变化。

[0001]

序列表

<110> Novo Nordisk A/S

<120> 用于口服肽递送的脂肪酸酰化氨基酸

<130> 8589.204-W0

<150> EP12188872.1

<151> 2012-10-17

<160> 2

<170> PatentIn version 3.5

<210> I

<211> 31

<212> PRT

<213> 智人 (Homo sapiens)

<400> i

His Ala Glu Gly Thr Phe Thr Ser Asp Val Ser Ser Tyr Leu Glu Gly
 1 5 10 15

Gln Ala Ala Lys Glu Phe Ile Ala Trp Leu Val Lys Gly Arg Gly
 20 25 30

<210> 2

<211> 40

<212> PRT

<213> 人工序列

<220>

<223> Exendin-4

<400> 2

His Gly Glu Gly Thr Phe Ile Thr Ser Asp Leu Ser Lys Gln Met Glu
 1 5 10 15

Glu Glu Ala Val Arg Leu Phe Ile Glu Trp Leu Lys Asn Gly Gly Pro
 20 25 30

Ser Ser Gly Ala Pro Pro Pro Ser
 35 40

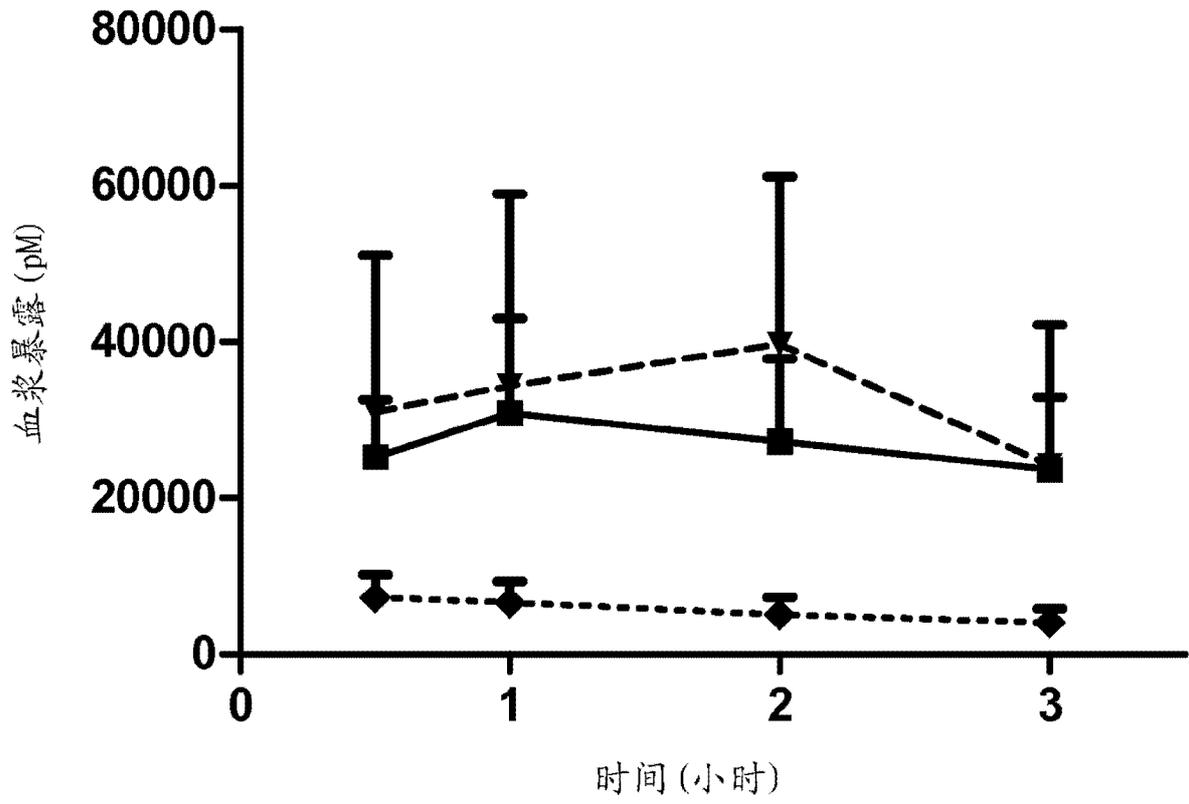


图 1

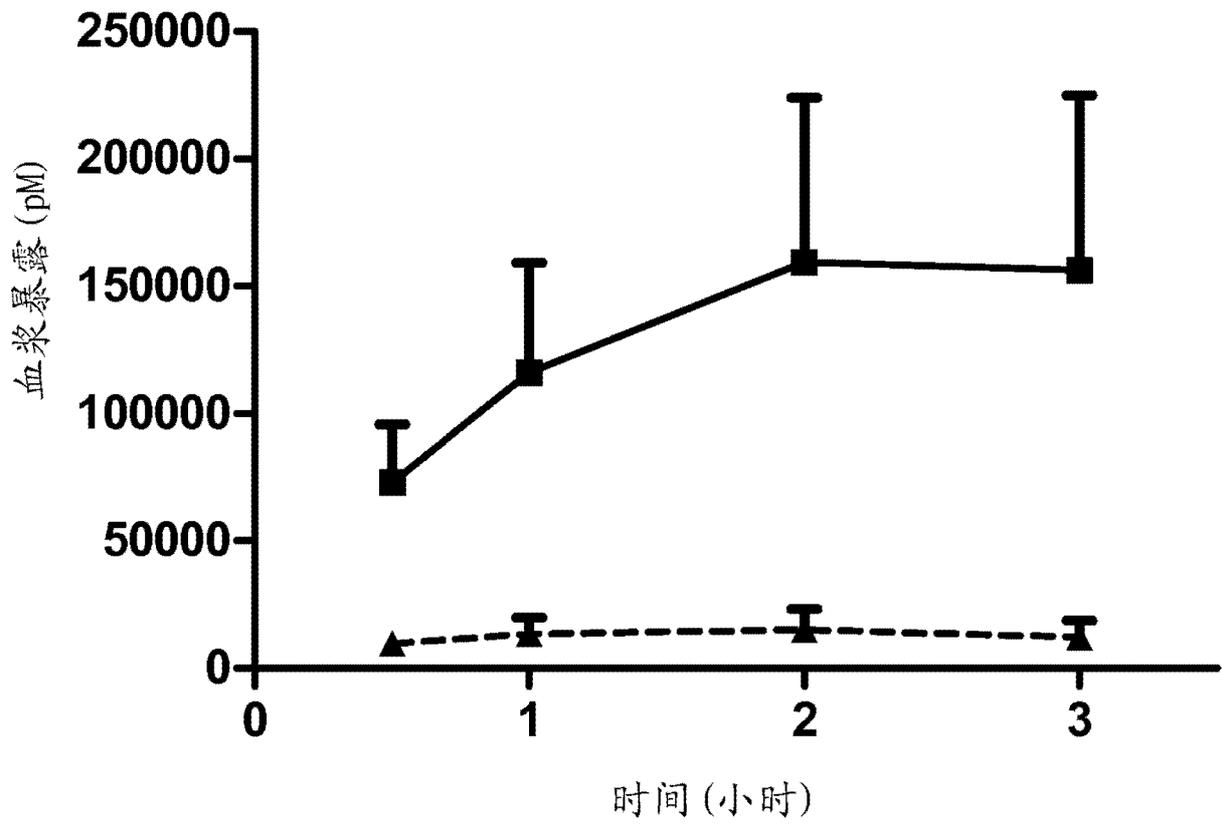


图 2

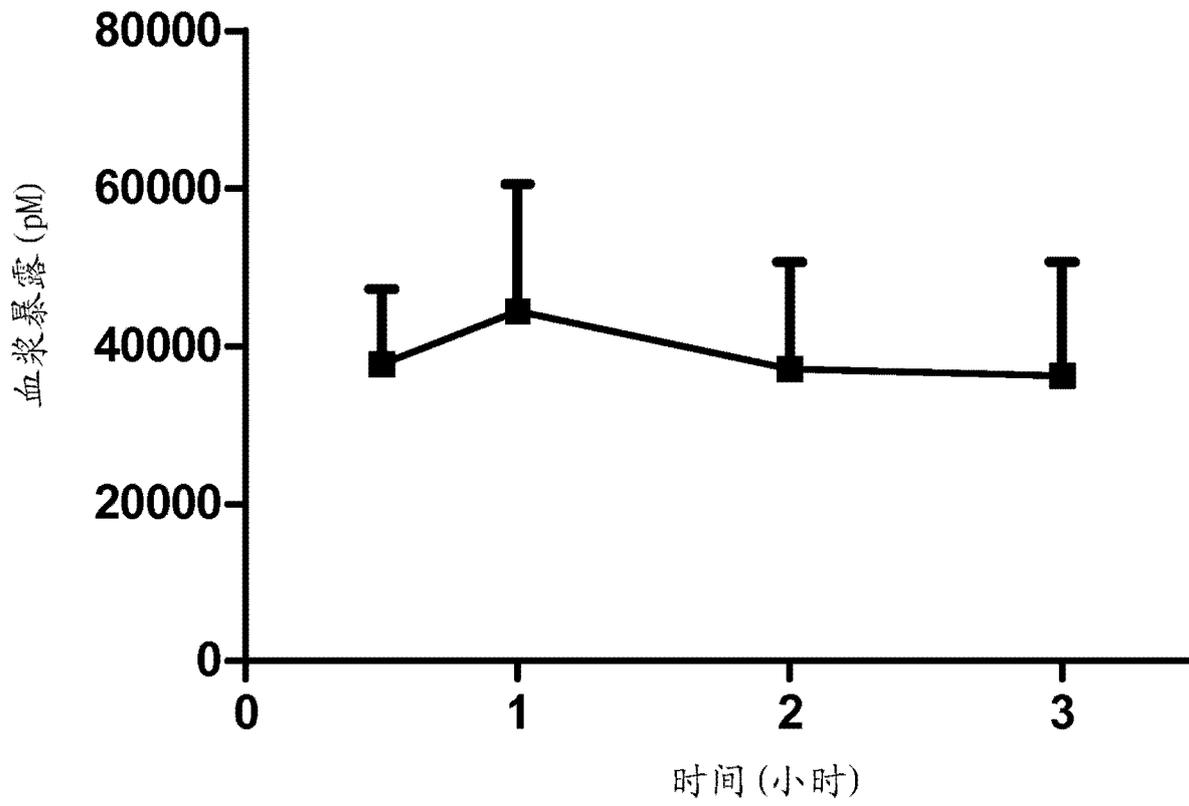


图 3

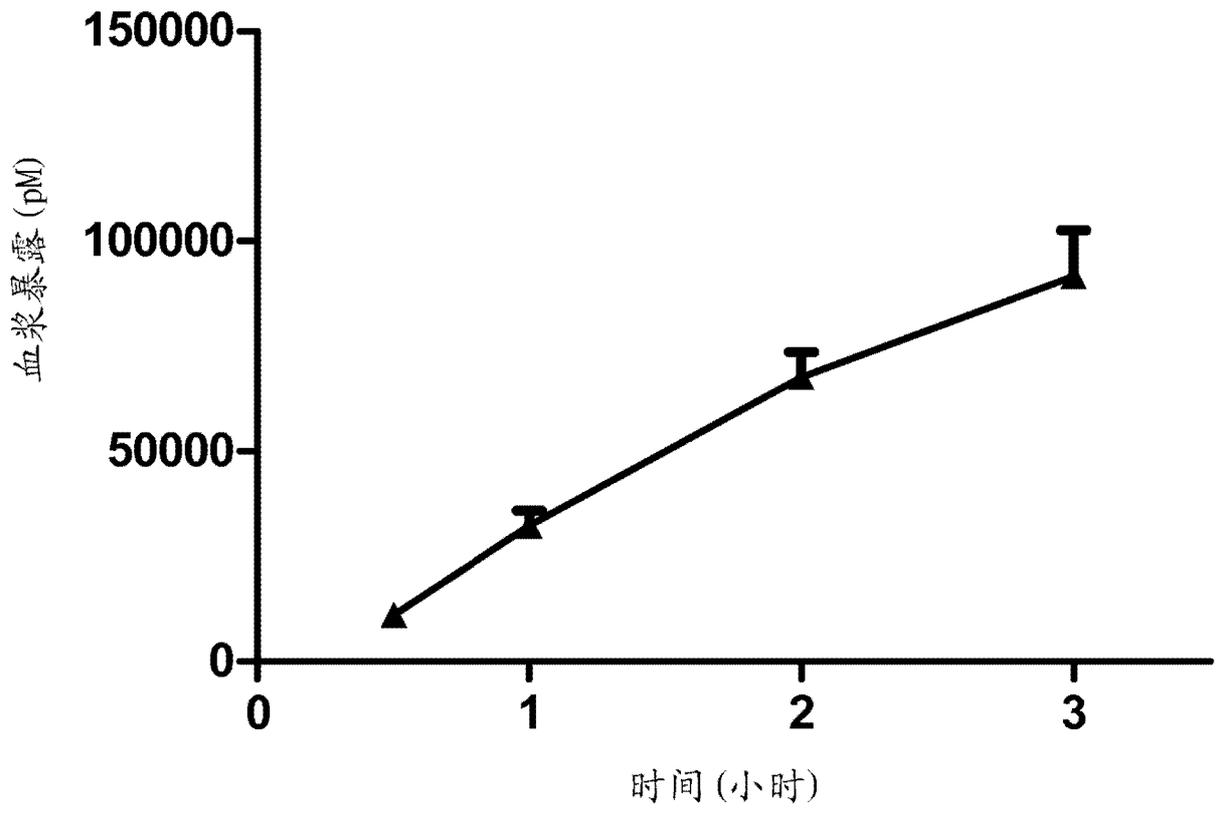


图 4